

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Die CMDh berücksichtigte die nachstehende Empfehlung des PRAC in Bezug auf Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten:

### **1. - Empfehlung des PRAC**

#### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Der PRAC hat alle verfügbaren Daten aus präklinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, veröffentlichter Literatur, Spontanberichten sowie die Ansichten der entsprechenden Experten (d. h. in der Neurologie, Psychiatrie, Kinderneuropsychiatrie, Geburtshilfe usw.) zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valproat und verwandten Substanzen bei weiblichen Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren überprüft. Zusätzlich wurden die Ansichten von Patienten, Familien und Betreuungspersonen sowie die Meinungen von Angehörigen von Gesundheitsberufen bezüglich der Implikationen, des Verständnisses und des Bewusstseins für die mit einer Valproatexposition im Mutterleib verbundenen Risiken bei der Empfehlung berücksichtigt.

Die Prüfung bestätigt die bereits bekannten teratogenen Risiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei Schwangeren. Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Register- und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass 10,73 % der Kinder von unter Epilepsie leidenden Frauen, die während der Schwangerschaft eine Valproat-Monotherapie erhielten, angeborene Fehlbildungen aufweisen (95%-KI: 8,16 -13,29)<sup>1</sup>. Dieses Risiko erheblicher Fehlbildungen ist größer als bei der Gesamtbevölkerung, bei der ein Risiko von 2-3 % vorliegt. Zwar ist das Risiko dosisabhängig, jedoch ist es nicht möglich, einen Dosis-schwellenwert festzulegen, bei dessen Unterschreitung kein Risiko vorliegt. Das Risiko scheint bei Valproat höher zu sein als bei anderen Antiepileptika.

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von geringfügigen und erheblichen Fehlbildungen bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Valproat und verwandten Substanzen behandelt wurden. Zu den häufigsten Arten von Fehlbildungen zählen Neuralrohrdefekte, Gesichtsdeformität, Lippen- und Gaumenspalte, Kraniostenose, Herz-, Nieren- und Urogenitaldefekte, Gliedmaßenmissbildungen (einschließlich bilateraler Radiusaplasie) und eine Vielzahl von Anomalien, die verschiedene Systeme des Körpers betreffen.

Die Daten haben gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib negative Auswirkungen auf die geistige und körperliche Entwicklung des dem Arzneimittel ausgesetzten Kindes haben kann. Zwar ist das Risiko dosisabhängig, jedoch ist es basierend auf den verfügbaren Daten nicht möglich, einen Dosis-schwellenwert festzulegen, bei dessen Unterschreitung kein Risiko vorliegt. Der exakte Gestationszeitraum, während dem ein Risiko für diese Auswirkungen vorliegt, ist nicht bekannt, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gesamte Schwangerschaft über ein Risiko vorliegt. Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigten, dass bei bis zu 30-40 % dieser Kinder Verzögerungen in der frühen Entwicklung auftreten, wie z. B. späterer

---

<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.

Beginn der Fähigkeit zu sprechen oder zu laufen, geringere intellektuelle Fähigkeiten, schwache Sprachfähigkeiten (sprechen und verstehen) und Gedächtnisprobleme<sup>2,3,4,5</sup>.

Der bei Kindern im Schulalter (im Alter von 6 Jahren) mit einer Vorgeschichte der Valproatexposition im Mutterleib gemessene Intelligenzquotient (IQ) war durchschnittlich 7-10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren. Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass Störfaktoren mit eingeflossen sind, liegen bei Kindern mit Valproatexposition Hinweise darauf vor, dass das Risiko einer intellektuellen Beeinträchtigung möglicherweise unabhängig vom mütterlichen IQ ist<sup>6</sup>.

Es liegen nur begrenzte Daten zum Langzeitergebnis vor.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder mit Valproatexposition im Mutterleib verglichen mit der allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für die Autismus-Spektrum-Störung (ca. 3-fach erhöhtes Risiko) und Kindheitsautismus (ca. 5-fach erhöhtes Risiko) haben. Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder mit Valproatexposition im Mutterleib möglicherweise mit höherer Wahrscheinlichkeit Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) entwickeln<sup>7,8,9</sup>.

Der PRAC merkte an, dass Valproat als wirksamer Wirkstoff für die Behandlung von Epilepsie und manischen Episoden bei bipolarer Störung gilt, ernsthaften Erkrankungen, die bei unzureichender Therapie lebensbedrohlich sein können. Basierend auf den klinischen Daten und den Ansichten der entsprechenden Experten kam man zu dem Schluss, dass Valproat weiterhin eine Behandlungsoption für Patientinnen darstellen, jedoch nur in Situationen angewendet werden sollte, in denen alternative Behandlungen angewendet wurden und fehlschlagen. Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass Valproat und verwandte Substanzen nicht bei weiblichen Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren zur Behandlung von Epilepsie und manischen Episoden bei bipolarer Störung angewendet werden sollten, es sei denn, alternative Behandlungsoptionen sind unwirksam oder unverträglich.

Der PRAC merkte an, dass Valproat in einigen Mitgliedstaaten zur Vorbeugung gegen Migräneanfälle zugelassen ist. Angesichts der Risiken, die die Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft birgt, und der verfügbaren alternativen Therapieoptionen für die Behandlung akuter Migräneanfälle kam der PRAC zu dem Schluss, dass Valproat zur Prophylaxe von Migräneanfällen während der Schwangerschaft bzw. bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden, kontraindiziert sein sollte.

Der PRAC berücksichtigte die Bedenken, die von Patienten hinsichtlich eines mangelnden Bewusstseins für die Risiken im Zusammenhang mit einer Valproatexposition im Mutterleib geäußert wurden. Der PRAC stimmte zu, dass angemessene, gezielt an Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten gerichtete Informationen unabdingbar für ein vollumfängliches Verständnis der Risiken sind, und dass die entsprechenden Informationsmaterialien in die Wege geleitet werden sollten.

Diesbezüglich empfahl der PRAC Änderungen der Produktinformation, einschließlich eines aussagekräftigeren Wortlauts, um das derzeitige Wissen um die Risiken für Entwicklungsstörungen und

---

<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.

<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.

kongenitale Anomalien widerzuspiegeln, sowie die Inkenntnissetzung von Angehörigen von Gesundheitsberufen mittels eines Rote-Hand-Briefs. Außerdem empfahl der PRAC, Informationsmaterialien bereitzustellen, um sicherzustellen, dass Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter sowie die notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung in Kenntnis gesetzt werden. Dies beinhaltet einen Leitfaden für Verordner, eine Patientenbroschüre und weitere Informationen, die ein Verständnis und Bewusstsein von Verordnern und Patienten für die Risiken gewährleisten.

Der PRAC machte außerdem eine Arzneimittelanwendungsstudie zur Auflage, mit der die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen beurteilt und die Verschreibungsmuster für Valproat weiter charakterisiert werden sollen.

## Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten.
- Der PRAC hat die Gesamtheit aller eingereichten Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei mit Valproat und verwandten Substanzen behandelten weiblichen Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren herangezogen. Diese beinhalteten die Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und durch mündliche Erklärung eingereicht wurden, sowie das Ergebnis der wissenschaftlichen Beratergruppe für Neurologie. Zusätzlich berücksichtigte der PRAC die Ansichten von Patienten, Familien und Betreuungspersonen sowie die Meinungen von Angehörigen von Gesundheitsberufen bezüglich des Verständnisses und des Bewusstseins für die mit einer Valproatexposition im Mutterleib verbundenen Risiken.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die Exposition gegenüber Valproat und verwandten Substanzen im Mutterleib mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen einhergeht. Der PRAC bestätigte außerdem das bekannte Risiko für kongenitale Anomalien.
- Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass Valproat und verwandte Substanzen nicht bei weiblichen Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren angewendet werden sollten, es sei denn, alternative Behandlungsoptionen sind für die folgenden Indikationen unwirksam oder unverträglich:
  - Behandlung von primärer generalisierter Epilepsie, sekundärer generalisierter Epilepsie und partieller Epilepsie;
  - Behandlung manischer Episoden bei bipolarer Störung, wenn Lithium kontraindiziert oder unverträglich ist. Die weitere Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten, die auf Valproat zur Behandlung einer akuten Manie angesprochen haben, in Erwägung gezogen werden.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass Valproat und verwandte Substanzen zur Prophylaxe von Migräneanfällen bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Valproat keine effektiven Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden, kontraindiziert sein sollte.
- Weiter empfahl der PRAC Änderungen der Produktinformation, wie z. B. Warn- und Vorsichtshinweise sowie eine Aktualisierung der Informationen zu den Risiken einer Exposition während der Schwangerschaft, um Angehörige von Gesundheitsberufen und Frauen besser zu informieren.
- Der PRAC kam außerdem zu dem Schluss, dass weitere Risikominimierungsmaßnahmen notwendig seien, wie z. B.: Informationsmaterialien, um Patienten und Angehörige von Gesundheitsberufen besser über die Risiken zu informieren, sowie eine Arzneimittelanwendungsstudie, um die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen zu beurteilen. Es wurden Kernpunkte eines Rote-Hand-Briefs vereinbart, zusammen mit einem Zeitplan für dessen Verteilung –

empfiehlt der PRAC daher die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I genannten Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen

enthalten, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind.

Vorbehaltlich der Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und gegebenenfalls weiterer empfohlener Risikominimierungsmaßnahmen gelangte der Ausschuss folglich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten, weiterhin günstig bleibt.

## **2. - Detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den allgemeinen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu. Die CMDh betonte jedoch, dass man bei dem Befassungsverfahren den Fokus auf die Risiken von Valproat und verwandten Substanzen hinsichtlich Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter gelegt hat; das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproat und verwandten Substanzen wurde nur in dieser Subpopulation untersucht und nicht in der allgemeinen Patientenpopulation für alle Indikationen.

Die CMDh argumentierte, dass die Frist für die Einreichung des Studienprotokolls der Arzneimittelanwendungsstudie verlängert werden sollte, um es den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ermöglichen, eine gemeinsame Studie nach der Zulassung durchzuführen (siehe Anhang IV). Außerdem stellte die CMDh klar, dass die Studie in mehr als einem Mitgliedsstaat durchgeführt werden soll.

Die CMDh schlug außerdem eine neue Frist für das Inverkehrbringen des Rote-Hand-Briefs vor, damit man diesen möglichst schnell den relevanten Empfängern zukommen lassen könne.

Die CMDh nahm eine Klarstellung zu der von den Empfehlungen betroffenen Population auf, da diese gemäß der Altersklassifikation der ICH-Leitlinie E11 auch auf weibliche Jugendliche (im Alter zwischen 12 und 16 bzw. 18 Jahren) anwendbar sind<sup>10</sup>.

Die CMDh nahm eine Klarstellung zur Anwendung der Retardformulierung zur Vermeidung von hohen Peak-Plasmakonzentrationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf.

Die CMDh betrachtete außerdem die Notwendigkeit, den ersten Teil der Packungsbeilage zur Verdeutlichung zu überprüfen. Die zuvor enthaltenen Warnhinweise bezüglich der Risiken von Valproat während der Schwangerschaft wurden zusammengefasst und mit einem rechteckigen Rahmen versehen. Dies entspricht dem Format in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Ferner wurden zur Verdeutlichung geringfügige redaktionelle Änderungen an der Produktinformation vorgenommen

### **Vereinbarung der CMDh**

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 9. Oktober 2014 gemäß Artikel 107k Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG und unter der Voraussetzung der Erfüllung der in Anhang IV dargelegten Auflagen eine Einigung zur Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten, für

---

<sup>10</sup> ICH. Klinische Untersuchung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Population E11. Aktueller Schritt 4; Version vom Juli 2000.

welche die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang V aufgeführt.