

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning på vissa villkor och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

Vetenskapliga slutsatser och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

CMD(h) beaktade nedanstående rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) avseende läkemedel innehållande valproat och relaterade substanser:

1. - PRAC:s rekommendation

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC granskade alla tillgängliga data från prekliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, publicerad litteratur, spontana rapporter och de relevanta experternas uppfattningar (dvs. inom neurologi, psykiatri, barn-neuropsykiatri, obstetrik osv.) om säkerheten och effekten av valproat och relaterade substanser hos flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor. I rekommendationen beaktades även patienters, familjers och vårdares uppfattningar samt sjukvårdspersonalens uppfattningar vad gäller följderna, förståelsen och kännedomen om riskerna i samband med exponering för valproat *in utero*.

I granskningen bekräftas de redan kända teratogena riskerna i samband med användningen av valproat hos gravida kvinnor. Data från en metaanalys (inräknat register- och kohortstudier) har visat att 10,73 procent av barnen till epileptiska kvinnor som exponerats för monoterapi med valproat under graviditeten drabbades av kongenitala missbildningar (95-procentigt KI: 8,16–13,29) ⁽¹⁾. Detta är en större risk för större missbildningar än i den allmänna befolkningen, hos vilken risken är omkring 2–3 procent. Risken är dosberoende men det går inte att fastställa en tröskeldos under vilken det inte finns någon risk. Riskincidensen förefaller högre med valproat än med andra antiepileptika.

Enligt tillgängliga data finns det en ökad incidens av små och stora missbildningar hos barn till mödrar som behandlats med valproat och relaterade substanser under graviditeten. De vanligaste typerna av missbildningar är neuralrörsdefekter, ansiktsdysmorfier, kluven läpp och gom, kranioskenos, kardiologiska, renala och urogenitala defekter, extremitetsdefekter (inräknat bilateral radiusaplasi), samt multipla anomalier i många olika organsystem.

Uppgifter har visat att exponering för valproat *in utero* kan leda till biverkningar i de drabbade barnens mentala och fysiska utveckling. Risken verkar vara dosberoende, men mot bakgrund av tillgängliga uppgifter går det inte att fastställa en tröskeldos under vilken det inte finns någon risk. Den exakta gestationstiden för risken för dessa effekter är oklar och att det kan finnas en risk under hela graviditeten kan inte uteslutas. Studier av förskolebarn som exponerats *in utero* för valproat visar att upp till 30–40 procent upplever förseningar i den tidiga utvecklingen, t.ex. att de talar och går senare, har nedsatt intellektuell förmåga, dåliga språkfärdigheter (tal och förståelse) samt minnesproblem ⁽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.

Uppmätt intelligenskvot (IQ) hos barn i skolåldern (6 år) med en sjukdomshistoria av exponering för valproat *in utero* låg i genomsnitt 7–10 poäng under den hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inflytandet av störande faktorer inte kan uteslutas, finns det belägg för att risken för nedsatt intellektuell förmåga hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av moderns IQ ⁽⁶⁾.

Det finns begränsade data om de långsiktiga resultaten.

Tillgängliga uppgifter visar att barn som exponerats för valproat *in utero* löper ökad risk för autistiskt spektrumsyndrom (cirka tre gånger så stor risk) och barndomsautism (cirka fem gånger så stor risk) jämfört med den allmänna studiepopulationen. Begränsade uppgifter tyder på en högre sannolikhet för att barn som exponerats för valproat *in utero* kan utveckla symtom på ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning) ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾.

PRAC noterade att valproat betraktas som ett effektivt läkemedel vid behandling av epilepsi och den maniska episoden vid bipolär sjukdom, som är allvarliga tillstånd som kan vara livshotande om de inte kontrolleras tillräckligt. Baserat på kliniska data liksom de relevanta experternas uppfattningar drogs slutsatsen att valproat bör kvarstå som ett alternativ för kvinnliga patienter, men bör reserveras för situationer där andra behandlingsalternativ har prövats och misslyckats. Därför fann PRAC att valproat och relaterade substanser inte bör användas till flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor för behandling av epilepsi och den maniska episoden vid bipolär sjukdom om inte alternativa behandlingar är ineffektiva eller inte tolereras.

PRAC noterade att valproat är godkänt för förebyggandet av migränanfall i vissa medlemsstater. Med tanke på riskerna vid användning av valproat under graviditeten och de tillgängliga alternativen för behandling av akuta migränanfall drog PRAC slutsatsen att valproat bör vara kontraindicerat som profylax av migränanfall vid graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva preventivmetoder.

PRAC noterade patienters farhågor över bristande kännedom om riskerna i samband med exponering för valproat *in utero*. PRAC instämde i att målinriktad och lämplig information till sjukvårdspersonal och patienter var avgörande för att säkerställa en fullständig förståelse av riskerna samt att lämpliga material bör införas.

I detta syfte rekommenderade PRAC ändringar i produktinformationen, inräknat förstärkning av formuleringen för att återge den aktuella kunskapen om riskerna för utvecklingsstörning och medfödda anomalier samt information till sjukvårdspersonal genom ett direktadresserat informationsbrev. Dessutom rekommenderade PRAC att utbildningsmaterial bör införas för att sjukvårdspersonal och patienter ska bli informerade om riskerna i samband med valproat hos gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder och om de åtgärder som krävs för att minimera risken. I dessa ingår en vägledning till förskrivare, patientfolder och information för att säkerställa att förskrivare och patienter förstår och känner till riskerna.

PRAC föreskrev även en studie av läkemedelsanvändning för bedömning av ändamålsenligheten av åtgärderna för riskminimering och för att närmare karakterisera förskrivningsmönstren för 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 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.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel innehållande valproat och relaterade substanser.
- PRAC beaktade samtliga data som lämnats in vad gäller säkerhet och effekt av valproat och relaterade substanser hos flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor som behandlats med valproat och relaterade substanser. Detta innefattade svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in skriftligen och vid en muntlig förklaring, samt resultatet av mötet för den vetenskapliga rådgivande gruppen för neurologi. Dessutom beaktade PRAC patienters, familjers och vårdares uppfattningar samt sjukvårdspersonalens uppfattningar vad gäller förståelsen och kännedomen om riskerna i samband med exponering för valproat *in utero*.
- PRAC fann att intrauterin exponering för valproat och relaterade substanser är förknippat med en ökad risk för utvecklingsstörningar hos avkomman. PRAC bekräftade även den kända risken för medfödda anomalier.
- PRAC fann att valproat och relaterade substanser inte bör användas till flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor om inte alternativa behandlingar är ineffektiva eller inte tolereras vid följande indikationer:
 - Behandling av primära generaliserade epileptiska anfall, sekundära generaliserade epileptiska anfall samt partiella epileptiska anfall.
 - Behandling av manisk episod vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden bör övervägas hos patienter som har svarat på valproat för akut mani.
- PRAC drog slutsatsen att valproat och relaterade substanser bör vara kontraindicerade som profylax av migränanfall vid graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva preventivmetoder under behandlingen med valproat.
- PRAC rekommenderade ytterligare ändringar i produktinformationen såsom varningar och försiktighetsåtgärder och uppdaterad information om riskerna i samband med exponering under graviditeten för att ge sjukvårdspersonal och kvinnor bättre information.
- PRAC fann även att det fanns ett behov av ytterligare åtgärder för riskminimering, såsom utbildningsmaterial för att ge patienter och sjukvårdspersonal bättre information om riskerna och en studie av läkemedelsanvändning för att bedöma ändamålsenligheten av de föreslagna åtgärderna för riskminimering. Centrala delar i ett direktadresserat informationsbrev till sjukvårdspersonalen avtalades, tillsammans med tidsramarna för dess distribution.

PRAC rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning för läkemedel innehållande valproat och relaterade substanser i bilaga I, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation.

Till följd av detta fann kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande valproat och relaterade substanser är fortsatt gynnsamt med reservation för villkoren för godkännandena för försäljning, och med beaktande av ändringarna i produktinformationen, i tillämpliga fall, och andra rekommenderade åtgärder för riskminimering.

2. - Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnader från PRAC:s rekommendation

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. CMD(h) betonade dock att hänskjutningsförfarandet var inriktat på riskerna i samband med valproat och relaterade substanser hos gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder, medan nytta-riskförhållandet för valproat och relaterade substanser bara bedömdes i denna underpopulation och inte i den allmänna patientpopulationen för samtliga indikationer.

CMD(h) ansåg att tidsramarna för att lämna in protokollet till studien av läkemedelsanvändning bör förlängas för att göra det möjligt för innehavarna av godkännande för försäljning att utföra en gemensam studie efter godkännandet för försäljning (se bilaga IV). Dessutom förtydligade CMD(h) att studien bör utföras i mer än en medlemsstat.

CMD(h) föreslog även en ny tidsram för spridningen av DHPC-brevet för att snarast möjligt göra det tillgängligt för relevanta mottagare.

CMD(h) tog med ett förtydligande om den population som berörs av rekommendationerna eftersom de även gäller för unga flickor (mellan 12 och 16–18 år gamla) enligt ICH E11-åldersklassificeringen av den pediatrika populationen ⁽¹⁰⁾.

CMD(h) tog med ett förtydligande i produktresumén om användningen av depotberedning för att undvika höga maximala plasmakoncentrationer.

CMD(h) övervägde även behovet av att granska den första delen av bipacksedeln för att öka tydligheten. De tidigare varningarna mot risker förknippade med valproat under graviditeten sammanfattades och fördes in i en rektangulär ram. Detta följer formatet som används i produktresumén.

Mindre redaktionella ändringar infördes också i resten av produktinformationen för tydlighets skull.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt rekommendationen från PRAC daterad den 9 oktober 2014 i enlighet med artikel 107k.1 och 2 i direktiv 2001/83/EG instämde CMD(h) i ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande valproat och relaterade substanser för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III och med förbehåll för de villkor som anges i bilaga IV.

Tidtabellen för implementering av överenskommelsen fastställs i bilaga V.

⁽¹⁰⁾ ICH. Klinisk undersökning av läkemedel hos den pediatrika populationen E11 (Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11). Aktuellt steg 4, version från juli 2000.