

BILAGA II

EEUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA OCH BIPACKSEDLARNA

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LORATADININNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL (se Bilaga I)

Bipolär sjukdom är en allvarlig psykisk sjukdom som kännetecknas av maniska perioder omväxlande med perioder av depression. Denna återkommande affektiva sjukdom leder till svår oro och dysfunktion och är en av de 30 vanligaste orsakerna till funktionsnedsättning i hela världen.

Behandlingen av bipolär sjukdom består av behandling av den aktuella humörsvängningen och förebyggande av recidiv av humörsvängningar. Patogenesen vid bipolär sjukdom är oklar, men man vet att humörstabiliserade läkemedel, till exempel valproat, kan förhindra att sjukdomen återkommer.

Det humörstabiliserande läkemedel som används mest är litium, som därför är ett naturligt förstahandsval. Aktuella siffror tyder dock på att upp till 40 procent av patienterna med bipolär sjukdom inte svarar eller svarar otillräckligt på behandling med litium. Dessutom medför användningen av denna substans en betydande risk på grund av det smala terapeutiska fönstret. Antikonvulsiva medel används i allt högre grad som alternativ.

Valproat är ett välkänt antiepileptiskt läkemedel. I de flesta av EU:s medlemsstater är valproat också godkänt (som valproinsyra, natriumvalproat och valproatseminatrium) för behandling av patienter med bipolär sjukdom (godkänt i 25 europeiska länder och i 21 länder som förstahandsindikation).

Nederländerna uttryckte betänkligheter om effekten och säkerheten för läkemedel med valproinsyra/valproat vid akut behandling av maniska episoder och förebyggande av recidiv av humörsvängningar hos patienter med bipolär sjukdom. Man betonade att även om indikationen finns i många medlemsstater har någon bibehållen effekt både vid akut mani och förebyggande av återkommande humörsvängningar inte tydligt påvisats i välutformade kliniska prövningar som uppfyller kraven i CPMP:s meddelande om riktlinjer för klinisk undersökning av läkemedel för behandling och förebyggande av bipolär sjukdom, (CPMP/EWP/567/98).

1. Effekt

1.1 *Mani*

Innehavarna av godkännandet för försäljning lämnade in flera publicerade studier till stöd för indikationen för bipolär sjukdom. Bevisen för effekten av valproat vid behandling av bipolär sjukdom kommer från sexton randomiserade, jämförande dubbelblinda eller öppna kliniska prövningar.

Dessa studier omfattade nära 2 500 patienter varav drygt 1 400 fick valproat. Denna mängd data är en av de största från kliniska prövningar gällande farmakoterapi vid bipolär sjukdom. Dessutom har valproat använts som jämförande referensbehandling i många fas III-studier av atypiska antipsykotiska läkemedel för behandling och förebyggande av mani.

Utifrån de tillhandahållna litteraturreferenserna kan man slå fast att det finns bevis för effekten av valproat vid akut behandling av maniska episoder, vilken har påvisats i placebokontrollerade treveckorsstudier. Det finns också vissa belägg för bibehållen effekt vid behandling av akuta maniska episoder (upp till 12 veckor). Tolvveckorsstudierna omfattar dock ingen placebogrupp, vilket är en brist. De utförda studierna påvisar alltså effekten av valproat vid behandling av akut mani under 21 dagar, men det finns inga fullständiga bevis för bibehållen effekt vid behandling i upp till 12 veckor.

Enligt CHMP:s rekommendation för läkemedel med valproat bör indikationen anpassas enligt följande på grund av begränsningar och brister i data från kliniska prövningar, eftersom analysen grundar sig på relativt gamla kliniska studier:

”Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas för patienter som har svarat på valproat vid akut mani.”

1.2 Förebyggande av recidiv av humörsvängningar

När det gäller förebyggande av recidiv av humörsvängningar bygger bevisen för effekten av valproat främst på två dubbelblinda studier med en underhållsperiod på 52 veckor respektive 20 månader (Bowden m.fl., 2000 och Calabrese m.fl., 2005).

Bowdenstudien, som var litium- och placebokontrollerad, påvisade inte någon statistiskt signifikant skillnad när det gäller det primära resultatkriteriet (tid till recidiv av någon humörsvängning), men de patienter som behandlades med valproat uppvisade bättre resultat för flera sekundära resultatmått än de som behandlades med litium eller placebo. Efter 12 månaders behandling efter en manisk indexepisod befann sig 41 procent av de patienter som behandlades med valproat fortfarande i remission, jämfört med 24 procent av patienterna i litiumgruppen och 13 procent av patienterna i placebogruppen. *Post hoc*-analyser gjordes av den omfattande Bowdenstudien. I den ursprungliga analysen skiljde sig tiden till recidiv av någon humörsvängning respektive depressiv episod inte på något signifikant sätt inom de tre behandlingsgrupperna, men *post hoc*-analyser visade att patienter som behandlats med valproat inte alls avbröt studien lika ofta som de placebobehandlade patienterna till följd av en humörsvängning. I jämförelse med de litiumbehandlade patienterna var denna skillnad dock inte statistiskt signifikant.

I Calabrese-studien med två grupper (2005) uppvisade patienterna i valproatgruppen bättre resultat för flera effektparametrar jämfört med litiumgruppen (på ett sätt som inte var statistiskt signifikant). Däremot fick avsevärt fler patienter i litiumgruppen olika biverkningar (skakningar, polyuri, polydipsi) jämfört med valproatgruppen. Den senare studien skulle kunna kritiseras för att den inte var placebokontrollerad, men användningen av litium vid bipolär sjukdom, framför allt för att förebygga recidiv, är en etablerad behandlingsform.

Sammanfattningsvis har recidivförebyggande av mani inte påvisats. De två recidivförebyggande studierna är tillräckligt långa och har ett aktivt jämförelseläkemedel i enlighet med de europeiska riktlinjerna. I en av studierna saknas dock en liten placebogrupp, vilket är en brist som gör att det råder tvivel om resultatens giltighet. Dessutom har tiden till recidiv av maniska episoder inte visat på statistiskt signifikanta skillnader. Beläggen för effekten av valproat vid förebyggande av humörsvängningar är därför inte helt övertygande utifrån de utförda kliniska studierna.

1.3 Kemiska former och sammansättningar av valproat

Utifrån inlämnade data kan man inte utesluta att effekten av valproat för den aktuella indikationen beror på läkemedlets kemiska form eller sammansättning. Enligt klinisk praxis och dosrekommendationer ska dessutom den dagliga dosen anpassas individuellt till det kliniska svaret inom ett visst dosintervall och den lägsta effektiva dosen ska ges vid förebyggande av recidiv av bipolär sjukdom. Av teoretiska skäl kan sammansättningar med långsam frisättning vara fördelaktiga för följsamheten och för att undvika höga plasmanivåer som kan åtföljas av frekventa biverkningar.

2 Säkerhet

2.1. Allmän säkerhet

Tillgängliga studier om användning av valproat för behandling av patienter med bipolär sjukdom har visat att läkemedlet i allmänhet tolererades väl och inte föranledde några oväntade säkerhetsfrågor. Säkerhetsprofilen för valproat är väl beskriven utifrån fyrtio års erfarenhet av behandling av epilepsi. De potentiella allvarliga säkerhetsbetänkligheterna rör främst nedsatt leverfunktion och pankreatit. Under övervakningen efter godkännandet för försäljning har inga oväntade signaler förekommit. Studier har visat att valproat kan användas i kombination med antipsykotiska läkemedel. Vidare har inga särskilda säkerhetsproblem fastställts i studier där samtidig behandling med antidepressiva läkemedel har getts till patienter med bipolär sjukdom.

Biverkningar

Enligt den litteratur som lagts fram samt den erfarenhet som gjorts efter godkännandet för försäljning föreslås att biverkningarna ”illamående”, ”trötthet” och ”extrapyramidala symtom” läggs till i produktresuméns avsnitt 4.8 Biverkningar. Innehavarna av godkännandet för försäljning ska kontrollera sina respektive säkerhetsdatabaser och lägga till förekomstfrekvens för ovanstående biverkningar.

Graviditet

Genom exponering för valproat i livmodern har man påvisat en teratogen risk vid användning av valproat hos gravida kvinnor som innefattar risken för försenad intellektuell utveckling. Valproat ska därför inte ges till gravida kvinnor eller kvinnor som planerar att bli gravida för behandling av maniska episoder om inte säkrare alternativ visar sig vara ineffektiva eller inte tolereras. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod.

Självmondsbenägenhet

År 2008 fastställde arbetsgruppen för läkemedelssäkerhet (PhVWP) att alla läkemedel mot epilepsi kan vara förenade med en låg risk för självmordstankar och självmordsbeteende, detta mot bakgrund av resultaten av det amerikanska läkemedelsverkets (FDA:s) metaanalys av data från kliniska prövningar av läkemedel mot epilepsi samt utifrån spontana rapporter och rapporter i litteraturen. Utifrån de bevis som lagts fram för PhVWP enades man om att produktresuméerna för samtliga läkemedel mot epilepsi inom Europeiska unionen bör ändras så att de innehåller en varning om självmordsbenägenhet.

2.2 Riskhanteringsplan

Behovet av en riskhanteringsplan diskuterades med innehavarna av godkännande för försäljning. Eftersom inte alla godkända valproatläkemedel i de olika EU-medlemsstaterna omfattar indikationen för bipolär sjukdom beslutade CHMP följande:

Innehavarna av godkännande för försäljning för godkända läkemedel med valproinsyra/valproat som ansöker om den nya indikationen ska lämna in en riskhanteringsplan till de nationella behöriga myndigheterna i respektive medlemsstat. Riskhanteringsplanens innehåll, mål och genomförande ska diskuteras mellan den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning och de nationella behöriga myndigheterna.

3 Omprövning

Den 27 februari 2010 lämnade flera innehavare av godkännande för försäljning in en skriftlig ansökan om omprövning av yttrandet till Europeiska läkemedelsmyndigheten. De utförliga skälen för begäran om omprövning lämnades till EMA den 13 april 2010.

Skälen till omprövningen avser huvudsakligen frågor om genomförandet snarare än vetenskapliga skäl. Samtliga innehavare av godkännande för försäljning uttryckte att de godtog de övergripande rekommenderade ändringarna av produktresumén under förutsättning att ändringar som avser indikationen för bipolär sjukdom är relevanta för de innehavare av godkännande som ansöker om den nya eller ändrade indikationen. Med den redan välkända säkerhetsprofilen för valproat som grund så godtar innehavarna av godkännande för försäljning inte att en riskhanteringsplan ska lämnas in. Innehavarna av godkännande för försäljning hänvisar dessutom till det faktum att sirap och orala lösningar också är godkända för bipolär sjukdom i vissa medlemsstater.

Efter att ha granskat de utförliga skälen till omprövning som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen delade CHMP uppfattningen att ändringar som avser bipolär sjukdom är relevanta för de innehavare av godkännande för försäljning som ansöker om den nya eller ändrade indikationen, enligt vad som är tillämpligt. Innehavarna av godkännande för försäljning ska när de ansöker om den nya indikationen dessutom lämna in en riskhanteringsplan till de nationella behöriga myndigheterna för utvärdering. CHMP beslutade att rekommendationerna är tillämpliga på samtliga orala beredningar.

De vetenskapliga slutsatserna i CHMP:s yttrande av den 17 december 2009 har ändrats i enlighet därmed.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA OCH BIPACKSEDLARNA

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av de läkemedel som anges i bilaga I, för vilka ändringarna i de berörda avsnitten i produktresuméerna och bipacksedlarna beskrivs i bilaga III och i enlighet med villkoren i bilaga IV, ska kvarstå av följande skäl:

- Kommittén beaktade det hänskjutande som gjorts enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för läkemedel med valproinsyra/valproat, och som inletts av Nederländerna.
- Kommittén beaktade skälen till omprövning som lämnats in av flera innehavare av godkännande för försäljning för läkemedel med valproinsyra/valproat den 13 april 2010 och diskussionen inom kommittén.
- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som lämnats in om effekt och säkerhet för läkemedel med valproinsyra/valproat för behandling av mani vid bipolär sjukdom samt vid förebyggande av recidiv av humörsvängningar.
- Kommittén fann att nytta-risk-förhållandet för läkemedel med valproinsyra/valproat är positivt vid den föreslagna ändrade indikationen *”behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas för patienter som har svarat på läkemedlet vid akut mani”*.
- Kommittén fann att produktinformationen för alla läkemedel med valproinsyra/valproat bör ändras så att den innehåller information om behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras och rekommenderade därför att de aktuella avsnitten i produktresumén och bipacksedeln ändras i enlighet med detta. Dessutom beaktade CHMP säkerhetsprofilen för valproinsyra/valproat i denna indikation och rekommenderade vissa ändringar i produktinformationen som gäller risken för självmordstankar och

självordsbeteende, användning vid graviditet och omnämmande av biverkningar i form av illamående, trötthet och extrapyramidala symtom.

Innehavarna av godkännande för försäljning ska när de ansöker om den nya indikationen dessutom lämna in en riskhanteringsplan till de nationella behöriga myndigheterna för utvärdering,