

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport vedrørende den ikke-interventionelle pålagte PASS-slutrapport for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er berørt af PASS-slutrapporten, er de videnskabelige konklusioner som følger:

I betragtning af PRAC's vurderingsrapport vedrørende den pålagte PASS-slutrapport (undersøgelser blandt sundhedspersoner og patienter) der undersøgte effektiviteten af de risikominimeringsforanstaltninger (RMM), der blev implementeret efter artikel 31 *referral*-proceduren, som blev afsluttet i 2018, for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder valproat og beslægtede aktive stoffer, er PRAC's videnskabelige konklusioner som følger.

Den samlede succes med hensyn til effektivitet af både rutinemæssige og supplerende risikominimeringsforanstaltninger, herunder implementering af præventionsprogrammet, blev vurderet ved hjælp af tre dimensioner: opmærksomhed, viden og adfærd. Selvom responsraten for både sundhedspersoner og patienter var meget lav, og de foruddefinerede succesrater for de udvalgte tre dimensioner ikke blev nået (hverken for sundhedspersoner eller patienter), konkluderede PRAC, at der stadig kunne observeres vellykkede og mindre vellykkede områder ud fra disse resultater, og at der blev observeret en ændring i niveauet af opmærksomhed, viden og selvrapporeret adfærd efter implementering af præventionsprogrammet og yderligere risikominimeringsforanstaltninger. Det vigtigste var, at viden om kontraindikation under graviditet og hos kvinder i den fertile alder for forskellige indikationer for valproat var utilstrækkelig. På trods af tilstrækkelig viden på området, bemærkede PRAC, at et bemærkelsesværdigt antal ordinerende læger rapporterede, at de ville ordinere valproat, selv om det ikke var i overensstemmelse med præventionsprogrammet, f.eks. til piger og kvinder i den fertile alder, selv om der findes alternative behandlingsmuligheder, eller til nogle kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention. Desuden rapporterede de ordinerende læger, at de ikke altid gennemfører graviditetstest (dvs. før påbegyndelse af behandlingen og efter behov under behandlingen), og uddannelsesmateriale nåede ikke altid ud til målgruppen eller blev ikke altid brugt (dvs. årlig kvittering for information om risiko); patientvejledningen blev beskrevet som meget fyldestgørende, men teksttung og svær at læse. Patienterne rapporterede også, at de foretrak at læse patientkortet.

De foreliggende foreløbige resultater fra indehaveren af markedsføringstilladelsens *Drug Utilisation Study* (DUS) og de endelige resultater fra studiet EUPAS31001, der viser, at der fortsat forekommer graviditeter hos kvinder i den fertile alder, som anvender lægemidler, der indeholder valproat og beslægtede aktive stoffer, på trods af gennemførelsen af de (nye) risikominimeringsforanstaltninger, der blev godkendt inden for rammerne af artikel 31 *referral*-proceduren fra 2018, blev også taget i betragtning. Derudover overvejede PRAC synspunkter og forslag fra repræsentanter for organisationer for sundhedspersoner, videnskabelige foreninger og repræsentanter for patienter og omsorgspersoner, der deltog i (det virtuelle) interessentmøde i februar 2023.

PRAC konkluderede, at de vejledninger til patienter og sundhedspersoner, som man blev enige om under *referral*-proceduren i 2018, bør revideres for yderligere at øge viden om valproats risici, teratogenicitet og neurologiske udviklingsforstyrrelser samt overholdelse af betingelserne for ordination og præventionsprogrammet.

Ydermere, særligt i betragtning af den manglende viden blandt psykiatere, der blev observeret i undersøgelsen for sundhedspersonerne, og forvirringen blandt praktiserende læger med hensyn til kontraindikationen til brug under graviditet, der blev observeret i litteraturen, bør kontraindikationen tilføjes i en boks øverst i produktresuméets pkt. 4.6, ved brug af punkttopstilling, for at understrege de forskellige kontraindikationer for hver indikation.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner vedrørende resultaterne fra studiet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er berørt af PASS-slutrapporten, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder valproat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh indstiller til, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse for de lægemidler, der er berørt af denne PASS-slutrapport, bør ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

- Pkt. 4.6

Graviditet

Behandling af epilepsi

- **Valproat er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes et egnet alternativ til behandling**
- **Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder, medmindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4)**

Behandling af bipolar lidelse

- **Valproat er kontraindiceret under graviditet**
- **Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder, medmindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4)**

~~Valproat er kontraindiceret som behandling af bipolar lidelse under graviditet. Valproat er kontraindiceret som behandling af epilepsi under graviditet, medmindre der ikke findes et egnet alternativ til behandling af epilepsi. Valproat er kontraindiceret til anvendelse hos fertile kvinder, medmindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4)~~

Bilag III

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er berørt af den ikke-interventionelle pålagte PASS-slutrapport

Indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne skal ændre følgende betingelse(r) (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

- Som en del af præventionsprogrammet, blev der under artikel 31 *referral*-proceduren, som blev afsluttet i 2018, aftalt følgende uddannelsesforanstaltning for valproat og produkter, der indeholder beslægtede aktive stoffer: en vejledning til sundhedspersoner, en patientvejledning, en formular til årlig kvittering for information om risiko, et patientkort, en visuel påmindelse på den ydre emballage. Følgende ændringer af uddannelsesforanstaltningerne anbefales:

Patientvejledning

En revideret "hovedversion" af patientvejledningen er godkendt af PRAC. Den endelige udgave af den reviderede patientvejledning bør implementeres i hvert EU-medlemsland efter aftale med den nationale kompetente myndighed.

Vejledning til sundhedspersoner

En ny "hovedversion" af vejledningen til sundhedspersoner er godkendt af PRAC. Den endelige udgave af den reviderede vejledning til sundhedspersoner bør implementeres i hver EU-medlemsland efter aftale med den nationale kompetente myndighed.

Følgende ændringer af vigtige elementer i vejledningen til sundhedspersoner anbefales for at korrigere uoverensstemmelser med det produktresumé, der blev godkendt i henhold til artikel 31 *referral*-proceduren fra 2018 (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~):

Vigtige elementer, som skal adresseres i vejledningen til sundhedspersoner

- Vejledningen til sundhedspersoner skal gengive samtlige betingelser i præventionsprogrammet, som beskrevet i produktresuméet (SmPC).
- De forskellige sundhedspersoners rolle i forbindelse med implementering af præventionsprogrammet og undervisningsmateriale rettet mod patienter bør stilles til rådighed (som beskrevet nedenfor).
- Oplysninger om medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici for børn, der udsættes for valproat *in utero*.
- Valproat ~~frarådes~~ **frarådes** ~~initieres kun hos piger, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.~~ **initieres kun hos piger, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.** ~~hvis der ikke findes nogen egnet alternativ behandling.~~
- Anbefalinger til ordinerende læger, når valproat ordineres til piger, især behovet for at:
 - forklare risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser til forældrene/omsorgspersonerne (og børn, afhængigt af deres alder)
 - forklare forældrene/omsorgspersonerne til piger om vigtigheden af at kontakte specialisten, når en pige, der anvender valproat, får sin første menstruation
 - revurdere behovet for behandling med valproat mindst én gang om året, og overveje alternative behandlingsmuligheder hos piger, der får deres første menstruation
 - gøre en indsats for at skifte piger til alternativ behandling, før de når voksenalderen.

- Valproat må kun anvendes til piger og kvinder i den fertile alder, hvis betingelserne i valproats præventionsprogram (som beskrevet i produktresuméet) er opfyldt.
- Behovet for at oplyse patienten/omsorgspersonerne klart og tydeligt om valproats risici og de påkrævede tiltag (i overensstemmelse med valproats præventionsprogram) for at minimere disse risici hos alle kvinder i den fertile alder, der anvender valproat, og for at sikre, at oplysningerne er fuldstændig forstået.
- Behovet for at anvende formularen til årlig kvittering for information om risiko, samt dokumentere brugen af formularen, ved påbegyndelse af behandlingen og under den årlige revurdering af behandlingen med valproat foretaget af en specialist.
- Behovet for at udlevere uddannelsesmaterialet til alle **piger og** kvinder i den fertile alder, der anvender valproat.
- Vejledning om præventionsmetoder (i overensstemmelse med produktresuméets anbefalinger om prævention).
- Anbefalinger om skift eller seponering af valproat.
- Anbefalinger om graviditetsplanlægning.
- Anbefalinger om, hvorvidt valproat er den eneste egnede behandling til en patient, der er (planlægger at blive) gravid.
- *{Aftales på nationalt niveau:}*
<Et link til det dedikerede websted, der angiver, hvor patienterne kan finde yderligere information om anvendelsen af valproat hos kvinder i den fertile alder.>

Vigtig information, som skal medtages i forhold til forskellige sundhedspersoners rolle, i vejledningen til sundhedspersoner

- a. Valproat skal initieres af en specialist
- b. Patientvejledningen skal udleveres til patienterne af den ordinerende læge
- c. Formularen til kvittering for information om risiko bør anvendes af specialisten, når behandlingen med valproat påbegyndes, og under den årlige revurdering af behandlingen
- d. Patientkortet skal udleveres af apotekspersonalet
- e. Valgfrit for lande, hvor valproat kan udpakkes på apoteker: Undgå udpakning af valproat, og i de situationer, hvor dette ikke kan undgås, skal der altid vedlægges en kopi af indlægssedlen, patientkortet og den ydre emballage, hvis den foreligger.

De yderligere detaljer vedrørende sundhedspersoners rolle (herunder alle relevante sundhedspersoner såsom praktiserende læger, gynækologer, børnelæger, jordemødre, farmaceuter osv.) ved implementeringen af præventionsprogrammet og undervisningsmaterialerne bør vurderes på nationalt niveau og under hensyntagen til forskellene i sundhedssystemerne i de enkelte medlemslande.

Formular til årlig kvittering for information om risiko (ARAF)

ARAF bør anvendes (dette bør dokumenteres) ved påbegyndelse af behandlingen og under den årlige revurdering af behandlingen af en specialist. Hovedversionen, der blev godkendt under artikel 31 *referral*-proceduren i 2018, er fortsat gyldig.

Patientkort

Patientkortet er vedhæftet den ydre karton, som en påmindelse om drøftelsen mellem apotekspersonalet og patienten på tidspunktet for udlevering af produktet. Hovedversionen, der blev godkendt under artikel 31 *referral*-proceduren i 2018, er fortsat gyldig.

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne skal distribuere den reviderede udgave af vejledningen til sundhedspersoner, den reviderede udgave af patientvejledningen og den ikke-reviderede formular til årlig kvittering for information om risiko i hvert EU-medlemsland, efter aftale med den kompetente nationale myndighed. Det anbefales også at vedlægge et følgebrev sammen med disse materialer, for at fremhæve årsagen til udsendelsen af sådanne reviderede materialer.
- For at fremme adgangen til og opmærksomheden omkring de yderligere risikominimeringsforanstaltninger og præventionsprogrammet for valproat og beslægtede aktive stoffer i alle EU-medlemslande, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne sikre, at der er nem adgang til digitale/elektroniske udgaver af uddannelsesmaterialerne på det lokale sprog, med og uden en QR-kode i pakningsmaterialet og/eller indlægssedlen, dvs. via onlinesøgning på pålidelige websider, der anvendes af patienter, der søger information om lægemidler.

Risikostyringsplan

Desuden skal indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne indsende en opdateret risikostyringsplan (RMP) efter afslutningen af denne PASS-procedure, for at adressere følgende:

- Der bør indgå en kvalitativ undersøgelse i risikostyringsplanen som kategori 3, for at undersøge:
 - barrierer og årsager til, at visse foranstaltninger, der indgår i præventionsprogrammet, ikke altid følges i klinisk praksis,
 - sundhedspersoners og patienters foretrukne måder at modtage information om præventionsprogrammet.

Opdateringen af risikostyringsplanen bør foretages i overensstemmelse hermed i en særskilt procedure.

Bilag IV

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	30. oktober 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. december 2023