

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der nicht-interventionellen beauftragten PASS für das/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Valproat enthält/enhalten und Gegenstand des PASS-Abschlussberichts ist/sind, wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der beauftragten PASS (Umfragen unter Angehörigen von Heilberufen [*Healthcare Professionals*, HCPs] und Patienten), welche die Evaluierung der Effektivität der Risikominimierungsmaßnahmen (RMM), die nach dem im Jahr 2018 abgeschlossenen Artikel 31-Referral für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Wirkstoffe enthalten, umgesetzt wurden, zum Gegenstand hatte, sind die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC wie folgt.

Der Gesamterfolg hinsichtlich der Effektivität sowohl der Routine als auch der zusätzlichen RMM, einschließlich der Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, wurde anhand von drei Dimensionen bewertet: Bewusstsein, Wissen und Verhalten. Obwohl die Rücklaufquoten sowohl von HCPs als auch von Patienten sehr niedrig waren und die vordefinierten Erfolgsquoten für keine der drei ausgewählten Dimensionen erreicht wurden (weder für HCPs noch für Patienten), kam der PRAC zu dem Schluss, dass sich aus diesen Ergebnissen dennoch erfolgreiche und weniger erfolgreiche Bereiche ableiten lassen und dass nach der Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und zusätzlicher RMM Unterschiede in Bezug auf das Bewusstsein, das Wissen und das selbst berichtete Verhalten beobachtet wurden. In erster Linie war das Wissen über die Kontraindikation während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter für verschiedene Indikationen von Valproat nicht ausreichend. Darüber hinaus stellte der PRAC für einige der Bedingungen für eine Verschreibung trotz ausreichender Kenntnisse der HCPs eine beachtliche Anzahl von verschreibenden Ärzten fest, die berichteten, dass sie Valproat nicht in Übereinstimmung mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschreiben würden, z. B. an Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, auch wenn alternative Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind, oder an einige Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Außerdem berichteten die verschreibenden Ärzte, dass sie nicht immer Schwangerschaftstests durchführen würden (d.h. vor Beginn der Behandlung und bei Bedarf wiederholt während der Behandlung) und Schulungsmaterial die Zielgruppe nicht immer erreiche oder nicht immer verwendet würde (d.h. ARAF); der Leitfaden für Patienten wurde als sehr umfassend, aber textlastig und schwer lesbar beschrieben. Die Patienten berichteten auch, dass sie lieber die Patientenkarte lesen würden.

Ebenfalls berücksichtigt wurden die vorliegenden Zwischenergebnisse der Arzneimittelanwendungsstudie (DUS) des MAH-Konsortiums und die Endergebnisse der Studie EUPAS31001, die zeigen, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat-haltige Arzneimittel und verwandte Wirkstoffe anwenden, trotz Umsetzung der im Rahmen des Artikel 31-Referrals 2018 festgelegten (neuen) RMM weiterhin Schwangerschaften auftreten. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC die Ansichten und Vorschläge von Vertretern von HCP-Organisationen, Fachgesellschaften und Vertretern von Patienten und Betreuern, die an der (virtuellen) Sitzung der Stakeholder im Februar 2023 teilgenommen hatten.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die mit dem Referral 2018 vereinbarten Leitfäden für Patienten und Angehörige von Heilberufen überarbeitet werden sollten, um das Wissen über Risiken von Valproat, Teratogenität und neurologische Entwicklungsstörungen sowie die Einhaltung der Bedingungen für eine Verschreibung und des Schwangerschaftsverhütungsprogramms weiter zu verbessern.

Angesichts des Wissensdefizits unter Psychiatern, wie in der HCP-Umfrage beobachtet, und der Verwirrung unter Allgemeinmedizinern hinsichtlich der Kontraindikationen für die Anwendung während der Schwangerschaft, wie in der Literatur festgestellt, sollte zusätzlich ein umrahmter Hinweis der Kontraindikationen zu Beginn des Abschnitts 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale

des Arzneimittels in Form von Aufzählungspunkten hinzugefügt werden, um die verschiedenen Kontraindikationen pro Indikation hervorzuheben.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studie für das/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Valproat enthält/enthalten und Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts ist/sind, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des obengenannten Arzneimittels/der Arzneimittel, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, geändert werden soll(en).

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.6
Schwangerschaft

Behandlung von Epilepsie

- **Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.**
- **Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).**

Behandlung von bipolaren Störungen

- **Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.**
- **Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramm werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).**

Valproat ist zur Behandlung von bipolaren Störungen während der Schwangerschaft kontraindiziert. Valproat ist zur Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten Alternativen zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter ist kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Anhang III

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Änderungen, die an den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel(s) mit dem Wirkstoff Valproat, das/die vom Abschlussbericht der nicht-interventionellen beauftragten PASS betroffen ist/sind, vorzunehmen sind,

Der/Die MAH(s) hat/haben die folgende(n) Bedingung(en) zu ändern (neuer Text **unterstrichen und fett gedruckt**, gestrichener Text ~~durchgestrichen~~)

Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen

- Als Teil des Schwangerschaftsverhütungsprogramms wurden im Rahmen des 2018 abgeschlossenen Referralverfahrens nach Artikel 31 folgende Schulungsmaterialien für Valproat und verwandte wirkstoffhaltige Produkte vereinbart: Leitfaden für Angehörige von Heilberufen, Leitfaden für Patienten, jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung (ARAF), Patientenkarte, visuelle Erinnerung auf der äußeren Umhüllung. Die folgenden Änderungen an den Schulungsmaterialien werden empfohlen:

Leitfaden für Patienten

Der PRAC stimmt einer überarbeiteten „Kernversion“ des Leitfadens für Patienten zu. Die endgültige Fassung des überarbeiteten Leitfadens für Patienten sollte in jedem EU-Mitgliedstaat (MS) in Absprache mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) umgesetzt werden.

Leitfaden für Angehörige von Heilberufen

Der PRAC stimmt einer neuen „Kernversion“ des Leitfadens für Angehörige von Heilberufen zu. Die endgültige Fassung des überarbeiteten Leitfadens für Angehörige von Heilberufen sollte in jedem EU-Mitgliedstaat in Absprache mit der zuständigen nationalen Behörde umgesetzt werden.

Die folgenden Änderungen an den Kernelementen des Leitfadens für Angehörige von Heilberufen werden empfohlen, um Inkonsistenzen mit der im 2018 beendeten Artikel 31-Referral genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu korrigieren (neuer Text **unterstrichen und fett gedruckt**, gestrichener Text ~~durchgestrichen~~):

Kernelemente, die im Leitfaden für Angehörige von Heilberufen behandelt werden müssen

- Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen sollte alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms widerspiegeln, wie sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben sind.
- Die Rolle der HCPs bei der Umsetzung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sowie Schulungsmaterialien für die Patienten sollten bereitgestellt werden (wie unten beschrieben).
- Informationen über angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die Valproat in utero ausgesetzt sind.
- Valproat **sollte nicht bei Mädchen initiiert angewendet werden, es sei denn, andere Behandlungen sind unwirksam oder werden nicht vertragen**~~nur wenn keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen.~~
- Empfehlungen für verschreibende Ärzte bei der Verschreibung von Valproat an Mädchen, insbesondere die Notwendigkeit:
 - den Eltern/Betreuern (und Kindern, je nach Alter) die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen zu erläutern
 - den Eltern/Betreuern von Mädchen zu erklären, wie wichtig es ist, den Spezialisten zu kontaktieren, sobald bei einem Mädchen, das Valproat einnimmt, die Regelblutung eintritt

- die Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich neu zu bewerten und bei Mädchen, bei denen die Regelblutung eingetreten ist, alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen
- Anstrengungen zu unternehmen, um die Mädchen auf eine alternative Behandlung umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.
- Valproat darf bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nur dann eingesetzt werden, wenn die Bedingungen des Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben) erfüllt sind.
- Die Notwendigkeit, den Patienten/Betreuern die Risiken von Valproat und die erforderlichen Maßnahmen (in Übereinstimmung mit dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramm) zur Minimierung dieser Risiken für alle Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, deutlich zu erklären und sicherzustellen, dass die Informationen gut verstanden werden.
- Die Notwendigkeit der Verwendung und Dokumentation des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung bei der Einleitung und bei jeder jährlichen Überprüfung der Valproat-Behandlung durch einen Spezialisten.
- Die Notwendigkeit, allen **Mädchen und** Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen.
- Hinweise zu Verhütungsmethoden (in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur Empfängnisverhütung).
- Empfehlungen zur Umstellung oder zum Absetzen von Valproat.
- Empfehlungen zur Schwangerschaftsplanung.
- Empfehlungen für den Fall, dass Valproat die einzige geeignete Behandlung für eine Patientin ist, die schwanger ist (oder es werden möchte).
- {Auf nationaler Ebene zu vereinbaren:}
<Ein Link zu einer speziellen Website, der die Patienten darauf hinweist, wo zusätzliche Online-Informationen über die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter zu finden sind.>

Kerninformationen, die für die Rolle der verschiedenen HCPs im Leitfaden für Angehörige von Heilberufen aufzunehmen sind

- a. Valproat sollte von einem Spezialisten eingeleitet werden
- b. Der Leitfaden für Patienten sollte den Patienten vom verschreibenden Arzt ausgehändigt werden
- c. Das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung sollte vom Spezialisten zu Beginn der Valproat-Behandlung und bei der jährlichen Überprüfung der Behandlung verwendet werden
- d. Die Patientenkarte sollte von den Apothekern zur Verfügung gestellt werden
- e. Optional für Länder, in denen Valproat in Apotheken unverpackt vorliegen kann: Vermeiden Sie das Auspacken von Valproat und legen Sie in den Fällen, in denen sich dies nicht vermeiden lässt, immer eine Kopie der Packungsbeilage, der Patientenkarte und des Umkartons vor, falls vorhanden.

Die zusätzlichen Einzelheiten bezüglich der Rolle der HCPs (einschließlich aller relevanten HCPs wie Allgemeinmediziner, Gynäkologen, Kinderärzte, Hebammen, Apotheker usw.) bei der Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und des Schulungsmaterials sollten auf nationaler Ebene unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Gesundheitssystemen der einzelnen Mitgliedstaaten bewertet werden.

Jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung (ARAF)

Das ARAF sollte zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Überprüfung der Behandlung durch einen Spezialisten verwendet und dokumentiert werden. Die mit dem 2018 abgeschlossenen Artikel 31-Referral verabschiedete Kernfassung bleibt gültig.

Patientenkarte

Die Patientenkarte ist mit dem Umkarton verbunden und dient als Gedächtnisstütze für das Gespräch zwischen Apotheker und Patient zum Zeitpunkt der Produktabgabe. Die mit dem 2018 abgeschlossenen Artikel 31-Referral verabschiedete Kernfassung bleibt gültig.

- Der/die Zulassungsinhaber sollten überarbeitete Versionen des Leitfadens für Angehörige von Heilberufen und des Leitfadens für Patienten und Versionen des nicht überarbeiteten ARAF in jedem EU-Mitgliedstaat in Absprache mit der NCA verteilen. Es wird auch empfohlen, diesen Materialien ein Anschreiben beizufügen, um den Grund für die Verteilung dieser überarbeiteten Materialien hervorzuheben.
- Um den Zugang zu und das Bewusstsein für die zusätzlichen RMM und das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Valproat und verwandte Wirkstoffe zu fördern, sollte(n) der/die Zulassungsinhaber in jedem EU-Mitgliedstaat einen einfachen Zugang zu digitalen/elektronischen Versionen der Schulungsmaterialien in der jeweiligen Landessprache sicherstellen, und zwar mit oder ohne QR-Code auf der Verpackung und/oder in der Packungsbeilage, d. h. über die Online-Suche auf vertrauenswürdigen Webseiten, die von Patienten auf der Suche nach Informationen über Arzneimittel genutzt werden.

Risikomanagement-Plan

Darüber hinaus sollte(n) der/die Zulassungsinhaber nach Abschluss dieses PASS-Verfahrens einen aktualisierten Risikomanagementplan (RMP) vorlegen, um folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Eine qualitative Studie sollte in den RMP als Kategorie 3 Studie aufgenommen werden, um Folgendes zu untersuchen
 - Hindernisse und Gründe, warum bestimmte Maßnahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms in der klinischen Praxis nicht immer befolgt werden;
 - die bevorzugte Art und Weise, wie Angehörige von Heilberufen und Patienten Informationen über das Schwangerschaftsverhütungsprogramm erhalten möchten.

Diese RMP-Aktualisierung sollte dementsprechend in einem separaten Verfahren vorgenommen werden.

Anhang IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	30. Oktober 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. Dezember 2023