

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC á lokaskýrslu PASS (Post Authorisation Safety Assessment), án inngríps, fyrir lyf sem inniheldur/innihalda virka efnið valpróat og varða lokaskýrslu PASS, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Eftir skoðun á matsskýrslu PRAC á lokaskýrslu PASS (könnun fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga) þar sem lagt var mat á hagkvæmni aðgerða til að lágmarka áhættu sem var komið á eftir málskotsferli varðandi gr. 31 sem lauk 2018 fyrir lyf sem innihalda valpróat og skyld efni, eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Heildarárangur verkunar fyrir hefðbundnar og viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu þ.m.t. innleiðing áætlunar til að koma í veg fyrir þungun var metin með þrívíddargreiningu: skilningur, þekking og atferli. Þrátt fyrir að svörunarhlutfall heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga hafi verið mjög lágt, og fyrirframskilgreindum árangri fyrir hvern af þessum þremur þáttum væri ekki náð (hvorki hjá heilbrigðisstarfsmönnum né sjúklingum), komst PRAC að þeirri niðurstöðu að þrátt fyrir það væri hægt að greina árangursríka og minna árangursríka fleti út frá þessum niðurstöðum og að frávik voru með tilliti til skilnings, þekkingar og atferlis sem einstaklingurinn greindi sjálfur frá eftir innleiðingu á áætlun til að koma í veg fyrir þungun og viðbótaraðgerðum til að lágmarka áhættu. Það sem skiptir mestu máli er að þekking varðandi frábendingar á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar fyrir mismunandi ábendingar valpróats var ekki nægjanleg.

Þrátt fyrir nægilega þekkingu hjá einhverjum sem ávísuðu lyfinu, benti PRAC á óvenjumikinn fjölda lækna sem tilkynntu að þeir myndu ávísa valpróati þrátt fyrir að það samræmdist ekki áætlun til að koma í veg fyrir þungun, t.d. stúlkum og konum sem geta orðið þungaðar jafnvel þótt önnur meðferðarúrræði væru fyrir hendi, eða konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Ennfremur greindu lækarnir frá því að þeir myndu ekki alltaf fara fram á þungunarpróf (þ.e. áður en meðferð hefst og endurtekið eftir þörfum, meðan á meðferð stendur) og að fræðslufnið náði ekki alltaf til markhópsins eða var ekki alltaf notað (þ.e. eyðublað varðandi skilning á áhættu (ARAF, (annual risk acknowledgement form)). Leiðbeiningum fyrir sjúkling er lýst sem mjög ítarlegum en textinn þungur og erfiður aflestrar. Sjúklingar tilkynntu að þeir vildu frekar lesa sjúklingakortið.

Fyrirliggjandi bráðabirgðaniðurstöður á samvinnu markaðaleyfishaf á DUS (drug utilisation study) og lokaniðurstöður rannsóknar EUPAS31001, sem sýna að þunganir halda áfram að eiga sér stað hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota lyf sem innihalda valpróat og skyld efni, þrátt fyrir innleiðingu á (nýjum) aðgerðum til að lágmarka áhættu sem samþykktar voru 2018 innan ramma gr. 31 eftir málskotsferli, voru einnig teknar til greina. Að auki tók PRAC tillit til sjónarmiða og ábendinga fulltrúa samtaka heilbrigðisþjónustunnar, vísindafélaga og fulltrúa sjúklinga og umönnunaraðila sem voru á fjarfundi hagsmunaaðila sem haldinn var í febrúar 2023.

PRAC komst að þeirri niðurstöðu að endurskoða ætti leiðbeiningar fyrir sjúkling og leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem samþykktar voru eftir málskotsferli 2018, til að auka enn frekar þekkingu á hættu við notkun valpróats, vansköpunarvaldandi áhrifum og taugaþroskaröskunum, og á að skilyrðum fyrir ávísun lyfsins og áætlun til að koma í veg fyrir þungun verði fylgt.

Ennfremur, og sérstaklega með hliðsjón af þekkingarskortum hjá geðlæknum, eins og fram kom í könnun hjá heilbrigðisstarfsmönnum, og ruglingi meðal heimilislækna varðandi frábendingar fyrir notkun á meðgöngu, eins og fram kemur í fræðiritum, ætti að bæta við efst í kafla 4.6 í SmPC innrömmuðum texta á frábendingum og nota upptalningapunkta til að leggja áherslu á mismunandi frábendingar fyrir hverja ábendingu.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna rannsóknar á lyfjum sem innihalda virka efnið valpróat og áhyggjuefna varðandi lokaskýrslu PASS, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem nefnd eru hér á undan, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi skilmálum markaðsleyfa þeirra lyfja sem þessi lokaskýrsla PASS nær yfir.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

- Kafli 4.6

Meðganga

Meðferð við flogaveiki

- **Valpróat má ekki nota á meðgöngu, nema enginn annar meðferðarkostur sé fyrir hendi**
- **Konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota valpróat, nema skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafi verið uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.4)**

Meðferð við geðhvarfasýki

- **Valpróat má ekki nota á meðgöngu**
- **Konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota valpróat, nema skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafi verið uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.4)**

Valpróat skal ekki nota sem meðferð við geðhvarfasýki á meðgöngu. Valpróat skal ekki nota sem meðferð við flogaveiki á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferð sé til við flogaveiki. Valpróat skal ekki nota hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Viðauki III

Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Breytingar sem á að gera á skilyrðum markaðsleyfis lyfja sem innihalda virka efnið valpróat varðandi lokaskýrslu PASS

Markaðsleyfishafi á að breyta eftirfarandi skilyrðum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Viðbótaraðgerðir til að draga úr áhættu

- Sem þáttur í áætlun til að koma í veg fyrir þungun hafa eftirfarandi aðgerðir varðandi fræðslu fyrir lyf sem innihalda valpróat og skyld efni verið samþykktar eftir málskotsferli varðandi gr. 31 sem lauk 2018: Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn, leiðbeiningar fyrir sjúkling, eyðublað varðandi skilning á áhættu (ARAF), sjúklingakort, sjónræn áminning á lyfjapakkingunni. Eftirfarandi breytingar á fræðsluefni eru ráðlagðar:

Leiðbeiningar fyrir sjúkling

PRAC samþykkti endurskoðun á „grunnútgáfu“ á leiðbeiningum fyrir sjúkling. Innleiða á endanlega útgáfu endurskoðaðra leiðbeininga fyrir sjúkling í öllum aðildarríkjum í samráði við heilbrigðisyfirvöld í hverju landi.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

PRAC hefur samþykkt nýja „grunnútgáfu“ á leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn. Innleiða á endanlega útgáfu endurskoðaðra leiðbeininga fyrir heilbrigðisstarfsmenn í öllum aðildarríkjum í samráði við heilbrigðisyfirvöld í hverju landi.

Eftirfarandi breytingar á lykilþáttum í leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn eru ráðlagðar til þess að leiðrétta ósamræmi miðað við SmPC sem var samþykkt eftir málskotsferli varðandi gr. 31 sem lauk 2018 (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður):

Lykilþættir sem eiga að koma fram í leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að endurspegla skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun eins og þeim er lýst í SmPC.
- Hlutverk mismunandi heilbrigðisstarfsmanna vegna innleiðingar á áætlun til að koma í veg fyrir þungun og útvega á fræðsluefni sem ætlað er sjúklingum (eins og lýst er hér á eftir).
- Upplýsingar um meðfædda vansköpun og þroskaraskanir og umfang þessarar hættu fyrir börn sem útsett eru fyrir valpróati í móðurkviði.
- ~~Meðferð með Valpróat má hefja á ekki að nota hjá stúlkum nema aðrar meðferðir skili ekki árangri eða þolist ekki engöngu ef önnur meðferðarúræði eru ekki fyrir hendi.~~
- Tilmæli til lækna þegar valpróati er ávísað stúlkum, sérstaklega nauðsyn þess að:
 - útskýra fyrir foreldrum/umönnunaraðilum (og börnum, háð aldri) hættu á meðfæddri vansköpun og taugaþroskaröskunum
 - útskýra fyrir foreldrum/umönnunaraðilum stúlkna mikilvægi þess að hafa tafarlaust samband við sérfræðilækni strax og stúlka sem notar valpróat fær fyrstu blæðingar
 - endurmeta þörf á meðferð með valpróati minnst árlega og íhuga önnur meðferðarúræði hjá stúlkum við fyrstu blæðingar
 - reyna að skipta yfir í aðra meðferð hjá stúlkum áður en fullorðinsaldri er náð.
- Meðferð með valpróati má hefja hjá stúlkum og konum sem geta orðið þungaðar eingöngu ef skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafa verið uppfyllt (eins og lýst er í SmPC).

- Nauðsyn þess að útskýra fyrir foreldrum/umönnunaraðilum hættu af notkun valpróats og nauðsynlegar aðgerðir (í samræmi við áætlun til að koma í veg fyrir þungun fyrir valpróat) til að draga úr þessari hættu hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota valpróat til þess að tryggja skilning á upplýsingunum.
- Nauðsyn þess að sérfræðilæknirinn noti eyðublað varðandi skilning á áhættu (ARAF), við upphaf meðferðar og við hverja árlega endurskoðun vegna meðferðar með valpróati.
- Nauðsyn þess að útvega öllum **stúlkum** og konum sem geta orðið þungaðar og nota valpróat fræðsluefni.
- Leiðbeiningar um getnaðarvarnir (í samræmi við leiðbeiningar um getnaðarvarnir í SmPC).
- Tilmæli um að skipta í aðra meðferð eða hætta notkun valpróats.
- Tilmæli um þungunaráætlun.
- Tilmæli þess efnis hvort valpróat sé eina meðferðin sem henti konum sem eru þungaðar (áforma þungun).
- *{Verður ákveðið í hverju landi fyrir sig:}*
 <Hlekkur á sérstaka vefsíðu sem vísar sjúklingum á hvar finna megi viðbótarupplýsingar um notkun valpróats hjá konum sem geta orðið þungaðar.>

Lykilþættir sem eiga að koma fram í leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn varðandi hlutverk mismunandi heilbrigðisstarfsmanna

- a. Upphaf meðferðar með valpróati á að vera í höndum sérfræðilæknis.
- b. Læknir sem ávísar lyfinu á að afhenda sjúklingnum leiðbeiningar fyrir sjúkling
- c. Sérfræðilæknirinn á að nota eyðublaðið varðandi skilning á áhættu við upphaf meðferðar með valpróati og við árlegt endurmat á meðferðinni
- d. Lyfjafræðingur afhendir sjúklingi sjúklingakortið
- e. Valkvætt fyrir lönd þar sem pakkningar eru rofnar í apótekum: Forðast á að rjúfa pakkningar með valpróati en í þeim tilvikum þar sem það er óhjákvæmilegt á að láta eintak af fylgiseðli og sjúklingakorti fylgja, ásamt öskjunni ef mögulegt er.

Viðbótaratriði varðandi hlutverk heilbrigðisstarfsmanna (m.a. allir viðkomandi heilbrigðisstarfsmenn eins og heimilislæknar, kvensjúkdómalæknar, barnalæknar, ljósmæður, lyfjafræðingar o.s.frv.) við innleiðingu áætlunar til að koma í veg fyrir þungun og fræðsluefnis á að meta í hverju landi fyrir sig og taka til greina mismunandi heilbrigðiskerfi í hverju aðildarríki fyrir sig.

Eyðublað varðandi skilning á áhættu (ARAF (Annual risk acknowledgement form))

Sérfræðilæknir á að fylla út eyðublað varðandi skilning á áhættu við upphaf meðferðar og við árlegt endurmat á meðferð. Grunnútgáfan sem var samþykkt með gr. 31 eftir málskotsferli sem lauk 2018 er enn í gildi.

Sjúklingakort

Sjúklingakortið er fest við öskjuna til að minna á samtal lyfjafræðings og sjúklings við afgreiðslu lyfsins. Grunnútgáfan sem var samþykkt með gr. 31 eftir málskotsferli sem lauk 2018 er enn í gildi.

- Markaðsleyfishafi á að dreifa endurskoðaðri útgáfu af leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn, endurskoðuðum leiðbeiningum fyrir sjúkling og óendurskoðuðu eyðublaði varðandi skilning á

áhættu í hverju aðildarríki í samráði við heilbrigðisyfirvöld á hverjum stað. Einnig er ráðlagt að láta kynningarbréf fylgja efninu til þess að leggja áherslu á ástæðu fyrir dreifingu endurskoðaða efnisins.

- Til að stuðla að aðgangi og þekkingu á viðbótaraðgerðum til að lágmarka áhættu og áætlun til að koma í veg fyrir þungun fyrir valpróat og skyld efni, á markaðsleyfishafi í hverju aðildarríki að tryggja auðvelt aðgengi að stafrænum/rafrænum útgáfum af fræðsluefninu á viðkomandi tungumáli, með eða án QR kóða sem fylgir pakkningunni og/eða fylgiseðli þ.e. með leit á netinu á öruggum vefsíðum sem notaðar eru af sjúklingum fyrir upplýsingar um lyf.

Áætlun um áhættustjórnun

Að auki á markaðsleyfishafi að leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun eftir að PASS ferli lýkur til að ræða eftirfarandi:

- Áætlun um áhættustjórnun á að ná yfir eigindarannsókn sem flokkur 3, til þess að rannsaka
 - hindranir og ástæður fyrir því að ákveðnum aðgerðum sem eru hluti af áætlun til að koma í veg fyrir þungun er ekki fylgt í klínískri vinnu;
 - ákjósanlega leið fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga til að nálgast upplýsingar um áætlun til að koma í veg fyrir þungun.

Uppfæra á áætlun um áhættustjórnun í samræmi við þetta í sérstöku verkferli.

Viðauki IV

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. október 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	28. desember 2023