

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het niet-interventioneel opgelegde PASS-eindrapport voor het/de geneesmiddel(en) met de werkzame stof valproaat en met betrekking tot het PASS-eindrapport zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Na overweging van het PRAC-beoordelingsrapport voor het opgelegde PASS-eindrapport (enquêtes onder zorgverleners [HCP's] en patiënten) waarin de doeltreffendheid wordt onderzocht van de risicobeperkende maatregelen (RMM) die zijn geïmplementeerd nadat de verwijzing in artikel 31 in 2018 werd voltooid voor het geneesmiddel dat/de geneesmiddelen die valproaat en gerelateerde werkzame stoffen bevat(ten), zijn de wetenschappelijke conclusies van het PRAC als volgt.

Het algehele succes voor effectiviteit van zowel routinematige als aanvullende risicobeperkende maatregelen (RMM), inclusief PPP-implementatie, werd beoordeeld aan de hand van drie dimensies: bewustzijn, kennis en gedrag. Hoewel het responspercentage bij zowel HCP's als patiënten zeer laag was en vooraf gedefinieerde succespercentages voor elk van de drie geselecteerde dimensies niet werden bereikt (niet voor HCP's en niet voor patiënten), concludeerde het PRAC dat er nog steeds succesvolle en minder succesvolle gebieden konden worden geïdentificeerd uit deze resultaten en dat er een variatie in het niveau van bewustzijn, kennis en zelfgerapporteerd gedrag werd waargenomen na implementatie van de PPP en aanvullende RMM. Het belangrijkste is dat de kennis over de contra-indicatie tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden (WCBP) voor verschillende indicaties van valproaat niet voldoende was. Vervolgens merkte het PRAC op dat er bij sommige voorschrijfvoorwaarden, ondanks voldoende kennis, een opmerkelijk aantal voorschrijvers was dat meldde dat ze valproaat zouden voorschrijven op een wijze die niet in overeenstemming is met de PPP, bijv. aan meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden (WCBP), zelfs als er alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn, of aan sommige WCBP die geen effectieve contraceptie gebruiken. Bovendien meldden de voorschrijvers dat ze niet altijd een zwangerschapstest zouden uitvoeren (d.w.z. voordat ze met de behandeling begonnen en indien nodig herhaald tijdens de behandeling) en dat educatief materiaal (EM) niet altijd bij de doelgroep terechtkwam of niet altijd werd gebruikt (d.w.z. ARAF); de patiëntengids werd beschreven als zeer uitgebreid maar zwaar en moeilijk leesbaar. Patiënten meldden ook dat ze liever de patiëntenkaart lezen.

Er is ook rekening gehouden met de beschikbare tussentijdse resultaten van het onderzoek naar het gebruik van geneesmiddelen (DUS) in het consortium van de vergunninghouder en de eindresultaten van onderzoek EUPAS31001, waaruit blijkt dat er nog steeds zwangerschappen optreden bij WCBP die geneesmiddelen gebruiken die valproaat en gerelateerde actieve stoffen bevatten, ondanks de implementatie van de (nieuwe) risicobeperkende maatregelen (RMM) die in het kader van de verwijzing in artikel 31 in 2018 zijn overeengekomen. Daarnaast heeft het PRAC gekeken naar de meningen en suggesties van vertegenwoordigers van HCP-organisaties, deskundige verenigingen en vertegenwoordigers van patiënten en verzorgers die aanwezig waren bij de (virtuele) vergadering van belanghebbenden in februari 2023.

Het PRAC concludeerde dat de bij de verwijzing in 2018 overeengekomen patiënten- en HCP-gidsen moeten worden herzien om de kennis over risico's van valproaat, teratogeniciteit en neurologische ontwikkelingsstoornissen en naleving van voorschrijfvoorwaarden en PPP verder te verbeteren.

Bovendien moet er, met name gezien het kennisgebrek onder psychiaters, waargenomen in het HCP-onderzoek, en de verwarring onder huisartsen (GP's) met betrekking tot de contra-indicatie voor gebruik tijdens de zwangerschap, waargenomen in de literatuur, een omkaderde presentatie van de contra-indicatie worden toegevoegd bovenaan SmPC-rubriek 4.6, met opsommingstekens, om per indicatie de verschillende contra-indicatie te benadrukken.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

**Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie van het (de) geneesmiddel(en) met de werkzame stof valproaat en met betrekking tot het PASS-eindrapport is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) heeft als standpunt dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten waarop dit PASS-eindrapport betrekking heeft, moet(en) worden gewijzigd.

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

- Rubriek 4.6

Zwangerschap

**Behandeling van epilepsie**

- **Valproaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is**
- **Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.4)**

**Behandeling van bipolaire stoornis**

- **Valproaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap**
- **Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.4)**

~~Valproaat is gecontra-indiceerd voor de behandeling van bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap. Valproaat is gecontra-indiceerd voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikt alternatief is om epilepsie te behandelen. Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.4).~~

### **Bijlage III**

**Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van geneesmiddel(en) met de werkzame stof valproaat, met betrekking tot het niet-interventioneel opgelegde PASS-eindrapport**

De houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen verandert/veranderen de volgende voorwaarde(n) (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

### **Extra risicobeperkende maatregelen**

- Als onderdeel van het zwangerschapspreventieprogramma (PPP) zijn de volgende educatieve maatregelen voor producten die valproaat en gerelateerde werkzame stoffen bevatten overeengekomen in de verwijzingsprocedure van artikel 31 die in 2018 is voltooid: HCP-gids, patiëntengids, jaarlijks risico-erkenningsformulier (*Annual risk acknowledgement form*, ARAF), patiëntenkaart, visuele herinnering op de buitenverpakking. De volgende wijzigingen aan de educatieve maatregelen worden aanbevolen:

#### Patiëntengids

Een herziene "kernversie" van de patiëntengids wordt goedgekeurd door het PRAC. De eindversie van de herziene patiëntengids moet in elke EU-lidstaat (MS) worden geïmplementeerd in overeenstemming met de nationale bevoegde autoriteit (NCA).

#### HCP-gids

Een nieuwe "kernversie" van de HCP-gids wordt goedgekeurd door het PRAC. De eindversie van de herziene HCP-gids moet in elke EU MS worden geïmplementeerd in overeenstemming met de NCA.

De volgende wijzigingen aan de belangrijkste elementen van de HCP-gids worden aanbevolen voor correctie van inconsistenties met de SmPC die is goedgekeurd in verwijzing naar artikel 31 in 2018 (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

### **Belangrijke elementen die moeten worden behandeld in de HCP-gids**

- De HCP-gids moet alle voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma (PPP) weergeven, uiteengezet in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).
- De rol van de verschillende HCP's voor de implementatie van het PPP en educatief materiaal gericht op patiënten moet worden aangegeven (zoals hieronder uiteengezet).
- Informatie over aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen, waaronder de omvang van deze risico's voor kinderen die in utero aan valproaat worden blootgesteld.
- Valproaat **mag niet worden gebruikt** gestart bij meisjes, **tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet worden verdragen**, ~~tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.~~
- Aanbevelingen voor voorschrijvers wanneer valproaat wordt voorgeschreven aan meisjes, met name de noodzaak om:
  - de risico's van aangeboren afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen uit te leggen aan de ouders/verzorgers (en kinderen, afhankelijk van de leeftijd)
  - het belang van contactopname met de specialist uit te leggen aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd) zodra een meisje dat valproaat gebruikt de menarche bereikt

- de noodzaak van de behandeling met valproaat ten minste eenmaal per jaar opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen bij meisjes die menarche hebben bereikt
- pogingen te doen om de meisjes over te schakelen op een alternatieve behandeling voordat de volwassenheid wordt bereikt.
- Valproaat mag bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden enkel worden gestart indien aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zoals bepaald in SmPC) wordt voldaan.
- De noodzaak om duidelijk aan de patiënt/verzorgers de risico's van valproaat en de vereiste acties (in overeenstemming met de PPP van valproaat) uit te leggen om deze risico's voor alle WCBP's die valproaat gebruiken te minimaliseren en ervoor te zorgen dat de informatie goed wordt begrepen.
- Er dient door de specialist een jaarlijks risicobeoordelingsformulier te worden gebruikt, bij de start van de behandeling en bij elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat.
- De noodzaak om aan **elk meisje en** elke WCBP die valproaat gebruikt educatieve patiënt hulpmiddelen te verstrekken.
- Richtlijnen voor de contraconceptiemethoden (in overeenstemming met de aanbevelingen voor contraceptie in de SmPC).
- Aanbevelingen voor overstappen of stopzetten van valproaat.
- Aanbevelingen voor zwangerschapsplanning.
- Aanbevelingen als valproaat de enige geschikte behandeling is voor een patiënt die zwanger is (of van plan is zwanger te worden).
- *{In te stemmen op nationaal niveau:}*  
 <Een link naar de speciale website, aangeven waar patiënten aanvullende online informatie over het gebruik van valproaat bij WCBP kunnen vinden.>

### **Belangrijke informatie die moet worden opgenomen voor de rol van verschillende HCP's in de HCP-gids**

- a. Valproaat moet worden gestart door een specialist
- b. De patiëntengids moet door de voorschrijver aan de patiënt worden verstrekt
- c. Er dient door de specialist een jaarlijks risicobeoordelingsformulier te worden gebruikt bij de start van de behandeling en bij elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling
- d. De patiëntenkaart moet door de apothekers worden verstrekt
- e. Optioneel voor landen waar valproaat kan worden uitgepakt in apotheken: Vermijd het uitpakken van valproaat; geef in situaties waarin dit niet kan worden vermeden altijd een exemplaar van de bijsluiter, de patiëntenkaart en de buitenverpakking mee, indien beschikbaar.

De aanvullende informatie met betrekking tot de rol van de HCP's (inclusief alle relevante HCP's zoals GP's, gynaecologen, kinderartsen, verloskundigen, apothekers, enz.) bij de implementatie van het PPP- en educatief materiaal moet op nationaal niveau worden beoordeeld, rekening houdend met de verschillen in gezondheidszorgsystemen in individuele lidstaten.



### Jaarlijks risicobeoordelingsformulier (ARAF)

Het ARAF moet door een specialist worden gebruikt en ingevuld bij de start en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling. De kernversie die is overeengekomen met de verwijzing in artikel 31 in 2018 blijft geldig.

### Patiëntenkaart

De patiëntenkaart is bevestigd aan de buitenverpakking om te herinneren aan het gesprek tussen de apotheker en de patiënt op het moment van uitreiking van het product. De kernversie die is overeengekomen met de verwijzing in artikel 31 in 2018 blijft geldig.

- De vergunninghouder(s) moet/moeten herziene versies van de HCP-gids, de herziene patiëntengids en het niet-herziene ARAF verspreiden in elke EU MS, in overeenstemming met de NCA. Het wordt ook aanbevolen om een begeleidende brief bij deze materialen op te nemen om de reden voor de verspreiding van dergelijke herziene materialen te geven.
- Om de toegang tot en het bewustzijn van RMM en PPP van valproaat en gerelateerde actieve stoffen te bevorderen, moet(en) de vergunninghouder(s) in elke EU MS zorgen voor gemakkelijke toegang tot digitale/elektronische versies van de EM's in de lokale taal, met en zonder QR-code opgenomen op het verpakkingsmateriaal en/of in de bijsluiters, d.w.z. via online zoeken op vertrouwde webpagina's die worden gebruikt door patiënten op zoek naar informatie over geneesmiddelen.

### **Risk Management Plan**

Daarnaast moet(en) de vergunninghouder(s) na afronding van deze PASS-procedure een bijgewerkt risk management plan (RMP) indienen om het volgende aan te pakken:

- Er moet in het RMP een kwaliteitsstudie worden opgenomen als categorie 3, met onderzoek naar het volgende:
  - Belemmeringen en redenen waarom bepaalde maatregelen die deel uitmaken van het PPP niet altijd in de klinische praktijk worden gevolgd.
  - De voorkeuren van HCP's en patiënten om informatie over het PPP te ontvangen.

Deze RMP-update moet dienovereenkomstig in een afzonderlijke procedure worden uitgevoerd.

## **Bijlage IV**

### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	30 oktober 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 december 2023