

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende sluttrapporten til den ikke-intervensjonelle pålagte sikkerhetsstudien etter markedsføring (PASS) for legemidlet(legemidlene) som inneholder virkestoffet valproat og som omfattes av sluttrapporten, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Etter å ha vurdert PRAC-rapporten for sluttrapporten til den ikke-intervensjonelle pålagte sikkerhetsstudien etter markedsføring (undersøkelser blant helsepersonell og pasienter) som undersøkte effekten av risikominimeringstiltakene implementert etter referral art. 31 fullført i 2018 for legemidlet(legemidlene) som inneholder valproat og relaterte virkestoffer, er PRACs vitenskapelige konklusjoner som følger.

Det generelle utfallet når det gjelder effekten av både rutinemessige og ekstra risikominimeringstiltak, inkludert implementering av graviditetsforebyggende program, ble vurdert ved hjelp av tre dimensjoner: bevissthet, kunnskap og atferd. Selv om responsraten for både helsepersonell og pasienter var svært lav, og ingen forhåndsdefinerte suksessrater for av de valgte tre dimensjonene ble nådd (verken for helsepersonell eller pasienter), konkluderte PRAC likevel med at vellykkede og mindre vellykkede områder kunne identifiseres ut fra disse resultatene, og at det ble observert variasjon i nivået av bevissthet, kunnskap og egenrapportert atferd etter implementeringen av det graviditetsforebyggende programmet og ekstra risikominimeringstiltak. Det viktigste var at kunnskapen om kontraindikasjoner under graviditet og hos kvinner i fertil alder for ulike indikasjoner av valproat ikke var tilstrekkelig. Videre, for noen av utleveringsbestemmelsene, til tross for tilstrekkelig kunnskap, bemerket PRAC at et påfallende antall forskrivere rapporterte at de ville forskrive valproat ikke i tråd med det graviditetsforebyggende programmet, f.eks. til unge jenter og kvinner i fertil alder, selv om behandlingsalternativer er tilgjengelige, eller til noen kvinner i fertil alder som ikke brukte sikker prevensjon. Videre rapporterte forskriverne at de ikke alltid utførte graviditetstester (dvs. før behandlingsstart og gjentatt ved behov under behandlingen) og at opplæringsmateriell ikke alltid nådde målgruppen eller ikke alltid ble brukt (dvs. årlig utfylling av skjema for risikovurdering av behandlingen, hos spesialist). Pasientveiledningen ble beskrevet som svært omfattende, men med tung tekst som er vanskelig å lese. Pasienter rapporterte også at de heller foretrakk å lese pasientkortet.

De tilgjengelige foreløpige resultatene fra innehaveren av markedsføringstillatelsens multisenter legemiddelbrugsstudie og de endelige resultatene fra studien EUPAS31001, som viser at graviditeter fortsetter å forekomme hos kvinner i fertil alder som bruker legemidler som inneholder valproat og relaterte virkestoffer, til tross for implementering av (de nye) risikominimeringstiltakene avtalt innenfor rammen av referral art. 31 fra 2018, ble også tatt i betraktning. I tillegg vurderte PRAC synspunktene og forslagene fra representanter for organisasjoner for helsepersonell, academia og representanter for pasienter og omsorgspersoner som deltok på interessentens (virtuelle) møte som ble avholdt i februar 2023.

PRAC konkluderte med at veiledninger til pasient og helsepersonell som ble vedtatt i referral fra 2018, bør revideres for å ytterligere styrke kunnskapen om risikoene knyttet til valproat, teratogenitet og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, samt for å fremme overholdelse av utleveringsbestemmelsene og det graviditetsforebyggende programmet.

Videre, med spesiell vurdering av kunnskapsmangelen blant psykiatere som ble observert i undersøkelsen blant helsepersonell, og forvirringen blant allmennleger (fastleger) angående kontraindikasjonen ved bruk under graviditet, som ble observert i litteraturen, bør det legges til en presentasjon av kontraindikasjonen i ramme øverst i preparatomtalens pkt. 4.6, ved hjelp av kulepunkt, for å fremheve de ulike kontraindikasjonene per indikasjon.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemiddel(legemidler) som inneholder virkestoffet valproat og som omfattes av sluttrapporten til den pålagte sikkerhetsstudien etter markedsføring, mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) nevnt over er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne sluttrapporten til den pålagte sikkerhetsstudien etter markedsføring, skal endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

- Pkt. 4.6

Graviditet

Behandling av epilepsi

- **Valproat er kontraindisert under graviditet, med mindre ingen alternativ behandling er egnet**
- **Valproat er kontraindisert hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.4)**

Behandling av bipolar lidelse

- **Valproat er kontraindisert under graviditet**
- **Valproat er kontraindisert hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.4)**

Valproat er kontraindisert til behandling av bipolar lidelse under graviditet. Valproat er kontraindisert til behandling av epilepsi under graviditet, med mindre ingen alternativ behandling av epilepsi er egnet. Valproat er kontraindisert hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.4)

Vedlegg III

Vilkår for markedsføringstillatelsen

Endringer som skal gjøres i vilkårene for markedsføringstillatelse(n) for legemiddel(legemidler) som inneholder virkestoffet valproat berørt av sluttrapporten til den ikke-intervensjonelle pålagte sikkerhetsstudien etter markedsføring

Innehaveren(innehaverne) av markedsføringstillatelse(n) skal endre følgende vilkår (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Ekstra risikominimeringstiltak

- Som del av det graviditetsforebyggende programmet er følgende opplæringstiltak for legemidler som inneholder valproat og beslektede virkestoffer, blitt avtalt i henhold til referral art. 31 fullført i 2018: veiledning til helsepersonell, veiledning til pasient, årlig utfylling hos spesialist av skjema for risikovurdering av behandlingen, pasientkort, advarsel utenpå pakningen. Følgende endringer i opplæringsmateriellet anbefales:

Veiledning til pasient

En revidert ”grunnversjon” av veiledningen til pasienter er vedtatt av PRAC. Den endelige versjonen av den reviderte veiledningen til pasienter skal implementeres i hvert medlemsland som avtalt med den nasjonale legemiddelmyndigheten.

Veiledning til helsepersonell

En revidert ”grunnversjon” av veiledningen til helsepersonell er vedtatt av PRAC. Den endelige versjonen av den reviderte veiledningen til helsepersonell skal implementeres i hvert medlemsland som avtalt med den nasjonale legemiddelmyndigheten.

Følgende endringer av det pålagte innholdet i veiledningen for helsepersonell anbefales for å korrigere uoverensstemmelser med preparatomtalen (SmPC) godkjent i referral art. 31 fullført i 2018 (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~):

Hovedelementer som skal tas opp i veiledningen til helsepersonell

- Veiledningen til helsepersonell skal gjenspeile alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet, som skissert i preparatomtalen (SmPC).
- Rollen til ulike helsepersonell angående implementering av graviditetsforebyggende program og opplæringsmaterieill rettet mot pasienter bør angis (som skissert nedenfor).
- Informasjon om medfødte misdannelser og utviklingsforstyrrelser, inkludert omfanget av disse risikoene for barn som eksponeres for valproat *in utero*.
- Behandling med valproat **skal ikke brukes** ~~initieres~~ hos unge jenter **med mindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres** ~~kun hvis det ikke finnes en passende alternativ behandling.~~
- Anbefalinger for forskrivere når valproat forskrives til unge jenter, spesielt behovet for å:
 - forklare risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser til foreldre/omsorgspersoner (og barn, avhengig av alderen deres)
 - forklare foreldrene/omsorgspersonene til unge jenter viktigheten av å kontakte spesialist når ei ung jente som bruker valproat får sin første menstruasjon
 - revurdere behovet for behandling med valproat minst årlig, og vurdere alternative behandlingsmetoder hos unge jenter som fikk sin første menstruasjon

- vurdere alle muligheter for at unge jenter omstilles på alternativ behandling før de blir voksne.
- Behandling med valproat kan kun initieres hos jenter og kvinner i fertil alder dersom betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet for valproat (som beskrevet i preparatomtalen) er oppfylt.
- Behovet for å tydelig forklare pasienten/omsorgspersonene risikoen ved bruk av valproat og nødvendige handlinger (i tråd med det graviditetsforebyggende programmet for valproat) for å minimere disse risikoene for alle kvinner i fertil alder som bruker valproat, og for å sikre at informasjonen er godt forstått.
- Behovet for å bruke og dokumentere det årlige skjemaet for risikovurdering av behandlingen, ved oppstart og under hver årlig gjennomgang av behandling med valproat hos spesialist.
- Behovet for å gi læringsverktøy for pasienter til hver **jente og** kvinne i fertil alder som bruker valproat.
- Veiledning om prevensjonsmetoder (i tråd med preparatomtalens anbefalinger om prevensjon).
- Anbefalinger om å seponere valproat eller bytte til annen behandling.
- Anbefalinger om planlegging av graviditet.
- Anbefalinger dersom valproat er den eneste egnede behandlingen for en pasient som er (eller planlegger å bli) gravid.
- *{Skal avtales på nasjonalt nivå:}*
<Lenke til en dedikert nettside som viser pasienter der man kan finne ytterligere nettinformasjon om bruk av valproat hos kvinner i fertil alder.>

Pålagt informasjon som skal inkluderes angående rollene til ulike helsepersonell i veiledningen til helsepersonell

- a. Behandling med valproat skal initieres av spesialist
- b. Veiledningen til pasient skal utleveres til pasientene av forskriver
- c. Årlig skjema for risikovurdering av behandlingen skal brukes av spesialisten når behandling med valproat initieres, og ved årlig gjennomgang av behandlingen
- d. Pasientkort skal utleveres av apoteket
- e. Valgfritt for land hvor valproat kan pakkes om i apotek: Unngå å pakke om valproat, og i situasjoner hvor dette ikke kan unngås, legg alltid med kopi av pakningsvedlegg, pasientkort og ytterpakning hvis tilgjengelig.

Ytterligere detaljer angående rollen til helsepersonell (inkludert alle relevante helsepersonell som fastleger, gynekologer, pediatrere, jordmødre, farmasøyter osv.) i implementeringen av det graviditetsforebyggende programmet og opplæringsmateriell bør vurderes på nasjonalt nivå, tatt i betraktning forskjellene i helsevesenet i de enkelte medlemslandene.

Årlig skjema for risikovurdering av behandling

Det årlige skjemaet for risikovurdering av behandling skal brukes og dokumenteres ved initiering og under hver årlige gjennomgang av behandlingen, hos spesialist. Grunnversjonen vedtatt i forbindelse med referral art. 31 fullført i 2018 forblir gyldig.

Pasientkort

Pasientkortet festes til ytterkartongen for å minne om behovet for en samtale mellom apoteket og pasienten ved utlevering av legemidlet. Grunnversjonen vedtatt i forbindelse med referral art. 31 fullført i 2018 forblir gyldig.

- Innehavere(innehaverne) av markedsføringstillatelse(e) bør distribuere reviderte versjoner av veiledningen til helsepersonell, den reviderte veiledningen til pasienter og det årlige skjemaet for risikovurdering av behandling, som ikke er revidert, i hvert medlemsland etter avtale med nasjonal legemiddelmyndighet. Det anbefales også å inkludere et følgebrev med disse materiellene for å fremheve grunnen til distribusjon av slikt revidert materiell.
- For å fremme tilgang til og bevissthet om valproat og beslektede virkestoffer, ekstra risikominimeringstiltak og graviditetsforebyggende program i hver medlemsland, bør innehaveren(innehaverne) av markedsføringstillatelse(e) sikre enkel tilgang til digitale/elektroniske versjoner av opplæringsmateriell på lokalt språk, med og uten QR-kode inkludert i pakningsmateriellet og/eller pakningsvedlegget, det vil si via nettsøk på pålitelige nettsider som brukes av pasienter for å finne informasjon om legemidler.

Risikohåndteringsplan

I tillegg bør innehaveren(innehaverne) av markedsføringstillatelse(e) sende inn en oppdatert risikohåndteringsplan etter fullføring av denne prosedyren for sikkerhetsstudien etter markedsføring for å håndtere følgende:

- En kvalitativ studie bør inkluderes i risikohåndteringsplanen som kategori 3, for å undersøke
 - hindringer og årsaker til at visse tiltak som er en del av det graviditetsforebyggende programmet ikke alltid følges i klinisk praksis;
 - helsepersonells og pasienters foretrukne måter å motta informasjon om det graviditetsforebyggende programmet.

Denne oppdateringen av risikohåndteringsplanen skal deretter utføres med en separat prosedyre.

Vedlegg IV

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	September 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	30. oktober 2023
Medlemslandene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	28. desember 2023