

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande slutrapporten för den icke-interventionella säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkännts (PASS), som krävts för läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat och som omfattas av slutrapporten för PASS, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Efter att ha granskat utredningsrapporten från PRAC gällande den krävda slutrapporten för PASS (enkäter för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter), som undersöker effektiviteten av riskminimeringsåtgärderna som vidtagits efter att hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 genomförts 2018 för läkemedel som innehåller valproat och relaterade aktiva substanser, är PRAC:s vetenskapliga slutsatser följande.

Den totala framgången avseende effektiviteten av både rutinmässiga och ytterligare riskminimeringsåtgärder, inklusive implementering av graviditetspreventionsprogrammet, utvärderades ur tre perspektiv: medvetenhet, kunskap och beteende. Även om svarsfrekvensen bland både hälso- och sjukvårdspersonal och patienter var mycket låg och de på förhand definierade framgångsfrekvenserna för alla tre perspektiv inte uppnåddes (varken för hälso- och sjukvårdspersonal eller patienter), ansåg PRAC att framgångsrika och mindre framgångsrika områden ändå kunde identifieras från dessa resultat och att variation i nivån av medvetenhet, kunskap och självrapporterat beteende efter implementering av graviditetspreventionsprogrammet och ytterligare riskminimeringsåtgärder observerades. Det viktigaste var att kunskapen om att valproat är kontraindicerat under graviditet och hos fertila kvinnor vid olika indikationer inte var tillräcklig. Dessutom märkte PRAC att det, med avseende på vissa förskrivningsvillkor och trots tillräcklig kunskap, fanns ett betydande antal förskrivare som rapporterade att de skulle förskriva valproat för till exempel flickor och fertila kvinnor, även om alternativa behandlingar fanns tillgängliga, eller till vissa fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel, vilket inte är i enlighet med graviditetspreventionsprogrammet. Förskrivare rapporterade vidare att de inte alltid utför graviditetstest (före behandlingen och under behandlingen, efter behov) och att utbildningsmaterialet inte alltid nådde målgruppen eller att de inte alltid använde dem (t.ex. årlig riskbekräftelseblankett). Patientinformationsbroschyren beskrevs som mycket omfattande, men texten som tung och svår att läsa. Patienter rapporterade också att de hellre läser patientkortet.

Hänsyn togs också till de tillgängliga interimresultaten från studien avseende läkemedelsanvändning utförd av innehavaren av godkännandet för försäljning och slutresultaten av studien EUPAS31001, som visade att graviditeter fortfarande förekommer hos fertila kvinnor som använder läkemedel som innehåller valproat och relaterade aktiva substanser trots implementering av (de nya) riskminimeringsåtgärderna som fastställdes inom ramen för hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31, år 2018. PRAC tog också hänsyn till synpunkterna och förslagen från representanter för hälsovårdsorganisationer, lärda samfund och representanter för patienter och vårdgivare som deltog i intressentens (virtuella) möte i februari 2023.

PRAC ansåg att patientinformationsbroschyren och guiden för hälso- och sjukvårdspersonal som fastställts i samband med hänskjutningsförfarandet 2018 ska revideras för att öka kunskaperna om riskerna med valproat, teratogenicitet och utvecklingsneurologiska störningar samt följsamhet till förskrivningsvillkoren och graviditetspreventionsprogrammet.

Dessutom, särskilt med tanke på bristen på kunskap hos psykiatrer, vilket observerades i enkäten för hälso- och sjukvårdspersonal, och förvirringen bland allmänläkare gällande kontraindikationen för användning av läkemedlet under graviditet, vilket observerades i litteraturen, ska kontraindikationen placeras i en textruta högst upp i avsnitt 4.6 i produktresumén som punktlista för att framhäva den olika kontraindikationen per indikation.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för resultaten av studien med läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat och som omfattas av slutrapporten för PASS, anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för ovannämnda läkemedel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna slutrapport för PASS ska ändras.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken)

- Avsnitt 4.6

Graviditet

Behandling av epilepsi

- **Valproat är kontraindicerat under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling**
- **Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4)**

Behandling av bipolär sjukdom

- **Valproat är kontraindicerat under graviditet**
- **Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4)**

Valproat är kontraindicerat som behandling för bipolär sjukdom under graviditeten. Valproat är kontraindicerat som behandling för epilepsi under graviditet, förutom i de fall det inte finns något lämpligt alternativ till behandling av epilepsi. Valproat är kontraindicerat för användning till fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Bilaga III
Villkor för godkännande för försäljning

Ändringar i villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat som omfattas av slutrapporten för den krävda icke-interventionella PASS-studien

Innehavaren/innehavarna av godkännandena för försäljning ändrar följande villkor (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken)

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

- Som en del av graviditetspreventionsprogrammet har följande utbildningsmaterial för läkemedel som innehåller valproat och relaterade aktiva substanser fastställts i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 som genomförts 2018: Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal, patientinformationsbroschyren, den årliga riskbekräftelseblanketten, patientkortet, en visuell påminnelse på den yttre förpackningen. Följande ändringar i utbildningsmaterialen rekommenderas:

Patientinformationsbroschyr

PRAC har fastställt en reviderad "core-version" av patientinformationsbroschyren. Den slutliga versionen av den reviderade patientinformationsbroschyren ska implementeras i varje EU-medlemsstat i samförstånd med den nationella behöriga myndigheten.

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

PRAC har fastställt en ny/reviderad "core-version" av guiden för hälso- och sjukvårdspersonal. Den slutliga versionen av den reviderade guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska implementeras i varje EU-medlemsstat i samförstånd med den nationella behöriga myndigheten.

Följande ändringar i de viktigaste delarna av guiden för hälso- och sjukvårdspersonal rekommenderas för att rätta till bristande överensstämmelse med produktresumén som godkändes i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 år 2018 (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken):

Viktiga delar som ska ändras i guiden för hälso- och sjukvårdspersonal

- Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska återspegla alla villkoren i graviditetspreventionsprogrammet enligt produktresumén.
- Rollen av olika hälso- och sjukvårdspersonal vid implementering av graviditetspreventionsprogrammet och utbildningsmaterialen för patienter ska anges (såsom beskrivs nedan).
- Information om medfödda missbildningar och utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker hos barn som exponerats för valproat i livmodern.
- ~~Behandling med Valproat om inte andra behandlingar är ineffektiva eller inte tolereras~~ **ska inte användas** hos flickor, **förutom i de fall andra behandlingsalternativ är ineffektiva eller inte tolereras.**
- Rekommendationer för forskrivare när valproat förskrivs till flickor, särskilt behovet att:
 - förklara riskerna för medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar för föräldrar/vårdnadshavare (och till barnet, beroende på hennes ålder)
 - förklara för föräldrar/vårdnadshavare till flickor hur viktigt det är att kontakta en specialistläkare så snart flickan som behandlas med valproat har sin första menstruation

- ompröva behovet av behandling med valproat minst årligen och överväga andra behandlingsalternativ hos flickor som har haft sin första menstruation
- undersöka alla möjligheter för att byta flickor till alternativ behandling innan de når vuxen ålder.
- Valproat kan endast inledas hos flickor och fertila kvinnor om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (enligt produktresumén) är uppfyllda.
- Behovet att tydligt förklara riskerna med valproat och de nödvändiga åtgärderna (enligt graviditetspreventionsprogrammet för valproat) för patienten/vårdnadshavarna för att minska riskerna hos alla kvinnor som kan bli gravida och använder valproat och för att säkerställa att informationen har förståtts.
- Behovet att använda och dokumentera den årliga riskbekräftelseblanketten i början och under varje årliga utvärdering av behandling med valproat utförd av en specialistläkare.
- Behovet att tillhandahålla utbildningsmaterial för alla **flickor** och kvinnor som kan bli gravida och använder valproat.
- Rådgivning gällande preventivmetoder (enligt rekommendationerna om graviditetsprevention i produktresumén).
- Rekommendationer om byte eller utsättning av valproat.
- Rekommendationer om planering av graviditet.
- Rekommendationer om valproat är den enda lämpliga behandlingen för en patient som är (eller planerar att bli) gravid.
- En länk till webbplats med ytterligare information till patienter om användning av valproat hos kvinnor som kan bli gravida.

Viktig information som ska inkluderas för olika hälso- och sjukvårdspersonal i guiden för hälso- och sjukvårdspersonal

- a. Valproat ska initieras av en specialistläkare.
- b. Förskrivaren ska förse patienten med patientinformationsbroschyren.
- c. Specialistläkaren ska använda den årliga riskbekräftelseblanketten när behandlingen med valproat påbörjas och under den årliga utvärderingen av behandlingen.
- d. Apotekspersonalen ska lämna ut patientkortet till patienten.
- e. Valfri för länder där apotekspersonalen kan expediera valproat utan originalförpackning: Undvik expediering av valproat utan originalförpackning och i situationer där det inte kan undvikas, skicka alltid med en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterkartongen om den är tillgänglig.

Ytterligare information för olika hälso- och sjukvårdspersonal (inklusive all relevant hälso- och sjukvårdspersonal, såsom allmänläkare, gynekologer, pediatriker, barnmorskor, apotekspersonal osv.) vid implementering av graviditetspreventionsprogrammet och utbildningsmaterial ska utvärderas på nationell nivå med hänsyn till skillnaderna i hälso- och sjukvårdssystemen i de enskilda medlemsstaterna.

Årlig riskbekräftelseblankett

Den årliga riskbekräftelseblanketten ska användas och dokumenteras i början av behandlingen och under varje årlig utvärdering av behandlingen utförd av en specialistläkare. Core-versionen fastställd i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 år 2018 förblir giltig.

Patientkort

Patientkortet är fäst på ytterkartongen för att fungera som en påminnelse om diskussionen mellan apotekspersonalen och patienten vid expedieringen av produkten. Core-versionen fastställd i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 år 2018 förblir giltig.

- Innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning ska lämna in reviderade versioner av guiden för hälso- och sjukvårdspersonal, patientinformationsbroschyren och den icke-reviderade riskbekräftelseblanketten i varje EU-medlemsstat i samråd med den nationella behöriga myndigheten. Det rekommenderas också att ett följebrev bifogas till dessa material för att ange orsaken till inlämning av de reviderade materialen.
- För att förbättra åtkomsten till och medvetenheten om riskminimeringsåtgärderna och graviditetspreventionsprogrammet gällande valproat och relaterade aktiva substanser i varje EU-medlemsstat ska innehavaren/innehavarna av godkännandena för försäljning säkerställa lätt åtkomst till digitala/elektroniska versioner av utbildningsmaterialen på lokala språk med och utan QR-kod på förpackningen och/eller i bipacksedeln, t.ex. via sökningsfunktionen på tillförlitliga webbplatser som patienter använder när de söker information om läkemedel.

Riskhanteringsplan

Innehavaren/innehavarna av godkännandena för försäljning ska därtill lämna in en uppdaterad riskhanteringsplan (RMP) efter att detta PASS-förfarande har genomförts för att uppfylla de följande kraven:

- En kvalitativ studie ska inkluderas i RMP som kategori 3 för att undersöka
 - hinder och orsaker till varför vissa åtgärder som ingår i graviditetspreventionsprogrammet inte alltid följs i klinisk praxis
 - på vilka sätt hälso- och sjukvårdspersonal och patienter skulle vilja få information om graviditetspreventionsprogrammet.

RMP ska uppdateras i enlighet med detta vid ett separat förfarande.

Bilaga IV

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30 oktober 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	28 december 2023