

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt edellytetyn non-interventionaalisen PASS-tutkimuksen (myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen) loppuraportista, joka koskee valproaattia vaikuttavana aineena sisältäviä ja PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsiteltyjä lääkevalmisteita, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka PRAC on tehnyt edellytetyn PASS-tutkimuksen (terveydenhuoltohenkilöstölle ja potilaille tehty kyselytutkimukset) loppuraportista, joka koskee 31 artiklan mukaisen, vuonna 2018 päättyneen referraalimenettelyn jälkeen toteutettujen riskienminimointitoimien vaikuttavuutta valproaattia ja sen kaltaisia vaikuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden käytössä, PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Sekä rutiininomaisten että täydentävien riskienminimointitoimien (myös raskaudenehkäisyohjelman) kokonaisvaltaista onnistumista vaikuttavuuden kannalta arvioitiin kolmella osa-alueella: tietoisuus, tietämys ja käyttäytyminen. Sekä terveydenhuoltohenkilöstön että potilaiden vastausprosentti oli hyvin pieni eikä ennalta määriteltyjä onnistumisprosentteja saavutettu yhdelläkään kolmesta osa-alueesta (ei terveydenhuoltohenkilöstöllä eikä potilailla). Tästä huolimatta PRAC:n johtopäätös oli, että tuloksista voitiin tunnistaa onnistuneet ja vähemmän onnistuneet alueet ja että tietoisuudessa, tietämyksessä ja itse raportoidussa käyttäytymisessä havaittiin muutosta raskaudenehkäisyohjelman ja täydentävien riskienminimointitoimien toteutuksen jälkeen. Tärkein huomio oli, että vastaajilla ei ollut riittävästi tietämystä käytön vasta-aiheisuudesta valproaatin eri käyttöaiheissa raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Tärkeä PRAC:n huomio oli myös, että riittävästä tietämyksestä huolimatta huomattava määrä lääkkeen määrääjiä ilmoitti, että joidenkin määräämisen ehtojen osalta he olivat määränneet valproaattia raskaudenehkäisyohjelman vastaisesti esim. työille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vaikka vaihtoehtoisia hoitoja oli saatavilla, tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käyttäneet tehokasta ehkäisy menetelmää. Lääkkeen määrääjät ilmoittivat myös, että he eivät aina määränneet raskaustestiä (ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana) ja että koulutusmateriaalit eivät aina tavoittaneet kohdeyleisöä tai materiaaleja ei aina käytetty (vuosittainen riskien tarkistuslomake). Potilasopasta kuvailtiin erittäin kattavaksi mutta tekstiä raskaaksi ja vaikealukuisiksi. Potilaat myös ilmoittivat lukevansa mieluummin potilaskortin.

Huomioon otettiin myös myyntiluvan haltijoiden konsortion lääkkeen käyttöä selvittävän tutkimuksen (drug utilisation study, DUS) välianalyysin saatavilla olevat tulokset ja EUPAS31001-tutkimuksen lopulliset tulokset. Ne osoittavat, että raskauksia ilmenee edelleen valproaattia ja sen kaltaisia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkevalmisteita käyttävillä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, huolimatta niiden (uusien) riskien minimointitoimien täytäntöönpanosta, joista on sovittu artiklan 31 mukaisen vuoden 2018 referraalimenettelyn puitteissa. PRAC myös huomioi helmikuussa 2023 järjestettyyn sidosryhmien (virtuaaliseen) kokoukseen osallistuneiden terveydenhuoltohenkilöstön organisaatioiden edustajien, tieteellisten seurojen sekä potilaiden ja heitä hoitavien henkilöiden edustajien näkemykset ja ehdotukset.

PRAC:n johtopäätös oli, että vuoden 2018 referraalimenettelyssä hyväksytyä potilasopasta ja terveydenhuoltohenkilöstön opasta on muutettava tietämyksen lisäämiseksi valproaatin riskeistä, teratogeenisuudesta ja hermostollisista kehityshäiriöistä sekä määräämisen ehtojen ja raskaudenehkäisyohjelman noudattamisen parantamiseksi.

Kun otetaan huomioon erityisesti terveydenhuoltohenkilöstön kyselytutkimuksessa havaitut puutteet psykiatrien tietämyksessä ja kirjallisuuden perusteella havaittu yleislääkärien kokema epäselvyys käytön vasta-aiheisuudesta raskauden aikana, valmisteyhteenvedon kohdan 4.6 alkuun on lisättävä laatikko, jossa vasta-aiheet ilmoitetaan luettelomerkkejä käyttäen. Näin korostetaan, että eri käyttöaiheisiin liittyy eri vasta-aiheita.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Valproaattia vaikuttavana aineena sisältävillä ja PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsitellyillä lääkevalmisteilla saatuja tutkimustuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että edellä mainittujen lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tässä PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsiteltyjen lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

- Kohta 4.6

Raskaus

Epilepsian hoito

- **Valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoisia hoitoa ei ole.**
- **Valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).**

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

- **Valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana.**
- **Valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).**

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. Valproaatin käyttö on vasta-aiheista epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoisia hoitoa ei ole olemassa. Valproaatin käyttö on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Liite III
Myyntiluvan ehdot

Niiden valproaattia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoihin tehtävät muutokset, joita edellytetyn non-interventionaalisen PASS-tutkimuksen loppuraportti koskee

Myyntiluvan haltijan on muutettava seuraavat ehdot (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

- 31 artiklan mukaisessa, vuonna 2018 päättyneessä referraalimenettelyssä on hyväksytty seuraavat valproaattia ja sen kaltaisia vaikuttavia aineita sisältäviä valmisteita koskevat koulutustoimet osana raskaudenehkäisyohjelmaa: Terveystoimihenkilöstön opas, potilasopas, vuosittainen riskien tarkistuslomake, potilaskortti, kuvallinen muistutus ulkopakkauksessa. Koulutustoiimiin suositellaan seuraavia muutoksia:

Potilasopas

PRAC hyväksyy potilasoppaan tarkistetun ”pohjaversion”. Tarkistetun potilasoppaan lopullinen versio on otettava käyttöön kussakin EU:n jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti.

Terveystoimihenkilöstön opas

PRAC hyväksyy terveystoimihenkilöstön oppaan uuden ”pohjaversion”. Tarkistetun terveystoimihenkilöstön oppaan lopullinen versio on otettava käyttöön kussakin EU:n jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti.

Terveystoimihenkilöstön oppaan keskeisiin kohtiin suositellaan seuraavia muutoksia, jotta voidaan korjata epäohjonmukaisuudet 31 artiklan mukaisessa, vuonna 2018 päättyneessä referraalimenettelyssä hyväksytyn valmisteyhteenvedon kanssa (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Keskeiset terveystoimihenkilöstön oppaassa huomioitavat seikat

- Terveystoimihenkilöstön oppaassa on kuvattava kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot, jotka on esitetty valmisteyhteenvedossa.
- Eri terveystoimihenkilöiden ammattilaisten rooli raskaudenehkäisyohjelman täytäntöönpanossa ja potilaille suunnattujen koulutusmateriaalien jakelussa on ilmoitettava (kuten jäljempänä on kuvattu).
- Tiedot synnyttämisestä epämuodostumista ja kehityshäiriöistä, mukaan lukien näiden riskien suuruus kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla.
- **Valproaattihoidon saa aloittaa** ~~Valproaattihoidon saa aloittaa~~ tytöille **vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai potilas ei siedä niitä**. ~~paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole.~~
- Suositukset lääkkeen määräjille tilanteista, joissa valproaattia määrätään tytöille, ja etenkin siitä, että lääkkeen määräjän on
 - kerrottava vanhemmalle tai huoltajalle (ja iän mukaan myös lapselle) synnyttämisestä epämuodostumien ja neurologisen kehityksen häiriöiden riskistä
 - kerrottava tyttöjen vanhemmille/huoltajille, että on tärkeää ottaa yhteyttä erikoislääkäriin heti, kun valproaattia käyttävän tytön ensimmäiset kuukautiset alkavat

- arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen vähintään kerran vuodessa ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa tytöille, joiden kuukautiset ovat alkaneet
- pyrittävä siirtymään tyttöjen hoidossa johonkin muuhun hoitoon ennen aikuisikää.
- Valproaattihoito voidaan aloittaa tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos valproaattiin liittyvän (valmisteyhteenvedon mukaisen) raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät.
- Potilaalle/hoitajille on selitettävä selkeästi valproaatin riskit ja tarvittavat (raskaudenehkäisyohjelman mukaiset) toimet, jotta riskit voidaan minimoida kaikilla valproaattia käyttävillä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja jotta varmistetaan, että tiedot ymmärretään hyvin.
- Vuosittaista riskien tarkistuslomaketta on käytettävä ja lomake on dokumentoitava hoidon alussa ja vuosittain erikoislääkärin tekemän valproaattihoidon arvion yhteydessä.
- Kaikille valproaattia käyttäville **tytöille ja** naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava koulutusmateriaalia.
- Ehkäisymenetelmiä koskeva ohjeistus (valmisteyhteenvedon ehkäisy-suositusten mukaisesti).
- Suositukset valproaattihoidon vaihtamisesta tai lopettamisesta.
- Raskauden suunnittelua koskevat suositukset.
- Suositukset, jos valproaatti on ainoa sopiva hoito raskaana olevalle tai raskautta suunnittelevalle potilaalle.
- *{Sovitaan kansallisesti:}*
 - <Linkki aihetta koskevalle verkkosivustolle, jolta potilaat voivat saada lisätietoa valproaatin käytöstä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi.>

Terveydenhuoltohenkilöstön oppaaseen sisällytettävät keskeiset tiedot eri terveydenhuollon ammattilaisten roolista

- a. Valproaattihoidon aloittaa erikoislääkäri.
- b. Lääkkeen määrääjän on annettava potilasopas potilaalle.
- c. Erikoislääkärin on käytettävä vuosittaista riskien tarkistuslomaketta valproaattihoidon alussa ja vuosittaisten hoitoarvioiden yhteydessä.
- d. Potilaskortin antaa apteekkihenkilökunta.
- e. Valinnainen maille, joissa valproaatti voidaan poistaa pakkauksestaan apteekissa: Valproaatin poistamista pakkauksesta on vältettävä. Jos tätä ei voida välttää, potilaalle on aina annettava kopio pakkausselosteesta, potilaskortti ja ulkopakkaus, jos se on mahdollista.

Lisätiedot terveydenhuoltohenkilöstön (mukaan lukien kaikki asiaankuuluvat terveydenhuollon ammattilaiset, kuten yleislääkärit, gynekologit, lastenlääkärit, kättilöt, apteekkihenkilökunta jne.) roolista raskaudenehkäisyohjelman täytäntöönpanossa ja koulutusmateriaalien jakelussa on arvioitava kansallisella tasolla ottaen huomioon eri jäsenvaltioiden terveydenhuoltojärjestelmien väliset erot.

Vuosittainen riskien tarkistuslomake

Vuosittaista riskien tarkistuslomaketta on käytettävä ja lomake on dokumentoitava hoidon alussa ja vuosittain erikoislääkärin tekemän hoitoarvion yhteydessä. 31 artiklan mukaisessa, vuonna 2018 päättyneessä referraalimenettelyssä hyväksytty pohjaversio on edelleen voimassa.

Potilaskortti

Potilaskortti kiinnitetään ulkopakkaukseen muistutukseksi siitä, että apteekkihenkilökunnan on keskusteltava potilaan kanssa lääkkeen toimittamisen yhteydessä. 31 artiklan mukaisessa, vuonna 2018 päättyneessä referraalimenettelyssä hyväksytty pohjaversio on edelleen voimassa.

- Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on jaettava päivitettyä terveydenhuoltohenkilöstön opasta, päivitettyä potilasopasta ja muuttumatonta vuosittaista riskien tarkistuslomaketta kussakin EU:n jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti. Materiaaleihin on myös suositeltavaa liittää saatekirje, jotta voidaan tuoda esiin tarkistettujen materiaalien jakelun syy.
- Valproaatin ja sen kaltaisten vaikuttavien aineiden täydentävien riskienminimointitoimien ja raskaudenehkäisyohjelman saatavuuden ja niitä koskevan tietämyksen lisäämiseksi kaikissa EU:n jäsenvaltioissa myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on varmistettava, että koulutusmateriaalien paikalliselle kielelle käännetyt digitaaliset/sähköiset versiot ovat helposti saatavilla. Niiden on oltava saatavilla sekä pakkaukseen ja/tai pakkausselosteeseen sisältyvän QR-koodin kautta että muulla tavoin, toisin sanoen luotettavilla verkkosivuilla, joilta potilaat voivat hakea tietoa lääkkeistä verkkohaun kautta.

Riskienhallintasuunnitelma

PASS-menettelyn päättymisen jälkeen myyntiluvan haltijan on myös toimitettava päivitetty riskienhallintasuunnitelma (RMP), jossa huomioidaan seuraavat seikat:

- Riskienhallintasuunnitelmaan on sisällytettävä kategorian 3 kvalitatiivinen tutkimus, jotta voidaan tutkia
 - esteitä ja syitä, joiden vuoksi tiettyjä raskaudenehkäisyohjelmaan kuuluvia toimenpiteitä ei aina toteuteta kliinisessä käytännössä
 - tapoja, joilla terveydenhuoltohenkilöstö ja potilaat haluaisivat mieluiten tietoa raskaudenehkäisyohjelmasta.

Riskienhallintasuunnitelman päivitys on tehtävä tämän mukaisesti erillisessä menettelyssä.

Liite IV

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2023
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30.10.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28.12.2023