

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para los medicamentos que contiene la sustancia activa valproato y a los que se refiere el informe final de PASS, las conclusiones científicas son las siguientes:

Tras considerar el informe de evaluación del PRAC para el informe final PASS solicitado (encuestas entre profesionales de la salud [PS] y pacientes) que investiga la efectividad de las medidas de minimización de riesgos (MMR) implementadas después del referral del Artículo 31 finalizado en 2018 para los medicamentos que contiene valproato y sustancias activas relacionadas, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes.

El éxito general en cuanto a eficacia de las iniciativas rutinarias y adicionales (MMR), incluida la implementación de PPE, se evaluó utilizando tres dimensiones: sensibilización, conocimiento y comportamiento. Aunque la tasa de respuesta tanto de los profesionales sanitarios como de los pacientes fue muy baja, y no se alcanzaron las tasas de éxito predefinidas para ninguna de las tres dimensiones seleccionadas (ni para los profesionales sanitarios ni para los pacientes), el PRAC concluyó que, aún así, se podían identificar áreas exitosas y menos exitosas a partir de estos resultados y que se observó una variación en el nivel de sensibilización, conocimiento y comportamiento autoinformado después de la implementación del PPE y las MMR adicionales. Lo más importante es que el conocimiento sobre las contraindicaciones durante el embarazo y en las mujeres en edad fértil para las diferentes indicaciones de valproato no era suficiente. A continuación, para algunas de las condiciones de prescripción, a pesar del conocimiento suficiente, el PRAC observó un número notable de prescriptores que informaron que prescribirían valproato no de acuerdo con el PPE, p. ejemplo, a niñas y mujeres en edad fértil, incluso si hay opciones de tratamiento alternativas disponibles, o a algunas mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces. Además, los prescriptores informaron que no siempre realizaban pruebas de embarazo (es decir, antes de comenzar el tratamiento ni las repetían, según fuera necesario, durante el tratamiento) y que los materiales informativos (MI) no siempre llegaban al público objetivo o no siempre se utilizaban (es decir, ARAF),; la guía para el paciente, descrita de forma muy completa pero con un texto pesado y difícil de leer. Los pacientes también informaron que preferían leer la tarjeta del paciente.

Los resultados provisionales disponibles del estudio de utilización de medicamentos (EUM) del consorcio de los TACs y los resultados finales del estudio EUPAS31001, muestran que siguen produciéndose embarazos en mujeres en edad fértil que utilizan medicamentos que contienen valproato y sustancias activas relacionadas, a pesar de la implementación de las (nuevas) medidas de minimización de riesgos. También se tuvieron en cuenta las medidas (MMR) acordadas en el marco del arbitraje del artículo 31 de 2018. Además, el PRAC consideró las opiniones y sugerencias de representantes de organizaciones de profesionales sanitarios, sociedades científicas y representantes de pacientes y cuidadores que asistieron a la reunión (virtual) de partes interesadas, celebrada en febrero de 2023.

El PRAC concluyó que se deben revisar las guías para pacientes y profesionales sanitarios acordadas en el arbitraje de 2018 para mejorar aún más el conocimiento sobre los riesgos del valproato, la teratogenicidad y los trastornos del desarrollo neurológico, y el cumplimiento de las condiciones de prescripción y los PPE.

Además, teniendo en cuenta específicamente la deficiencia de conocimientos entre los psiquiatras, como se observa en la encuesta de profesionales sanitarios, y la confusión entre los médicos generales con respecto a la contraindicación para el uso durante el embarazo, como se observa en la literatura, se debe agregar una presentación en recuadro de la contraindicación en parte superior de la sección 4.6 de la FT, utilizando viñetas, para enfatizar las diferentes contraindicaciones según la indicación.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas de los resultados del estudio de los medicamentos que contiene la sustancia activa valproato y a los que se refiere el informe final de PASS, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos antes mencionados no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos afectados por este informe final del PASS.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~>

- Sección 4.6

Embarazo

Tratamiento para la epilepsia

- **Valproato está contraindicado durante el embarazo, a menos que no haya una alternativa de tratamiento adecuada.**
- **Valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.4).**

Tratamiento para el trastorno bipolar

- **Valproato está contraindicado durante el embarazo.**
- **Valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.4).**

~~Valproato está contraindicado como tratamiento para el trastorno bipolar durante el embarazo. Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia. Valproato está contraindicado para su uso en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.4)~~

Anexo III

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Modificaciones que deben introducirse en las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización de medicamentos que contengan el principio activo valproato afectadas por el informe final PASS impuesto de forma no intervencionista

El titular o los titulares de la autorización de comercialización modificarán la(s) condición(es) siguiente(s) (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~)

Medidas adicionales de minimización de riesgos

- Como parte del programa de prevención del embarazo (PPE), se han acordado las siguientes medidas educativas para el valproato y los productos que contienen sustancias activas relacionadas con el procedimiento de remisión del artículo 31 completado en 2018: Guía del Profesional sanitario [PS], guía del paciente, formulario anual de conocimiento de riesgos, tarjeta del paciente, recordatorio visual en el envase exterior. Se recomiendan los siguientes cambios en las medidas educativas:

Guía del paciente

El PRAC aprueba una "versión básica" revisada de la guía del paciente. La versión final de la guía revisada del paciente debe aplicarse en cada Estado miembro de la UE de acuerdo con la autoridad nacional competente (ANC).

Guía del profesional sanitario

El PRAC aprueba una nueva "versión básica" de la guía para el profesional sanitario. La versión final de la guía revisada deberá aplicarse en cada Estado miembro de la UE de acuerdo con la autoridad nacional competente.

Se recomiendan los siguientes cambios en los elementos clave de la guía del Profesional sanitario (PS) para corregir incoherencias con la FT aprobada en la remisión del artículo 31 completada en 2018 (texto **nuevo subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~):

Elementos clave que deben abordarse en la guía del Profesional Sanitario (PS)

- La guía para el Profesional Sanitario (PS) debe reflejar todas las condiciones del programa de prevención del embarazo (PPE) tal como se describen en el resumen de las características del producto (Ficha Técnica).
 - Se debe proporcionar el papel de los diferentes profesionales sanitarios para la aplicación del PPP y los materiales educativos dirigidos a los pacientes (como se indica a continuación).
 - Información sobre malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato in utero.
 - El valproato **no debe utilizarse** ~~de forma iniciada~~ en niñas **a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren**, ~~y sólo si no existe un tratamiento alternativo adecuado.~~
- Recomendaciones para los prescriptores cuando se prescribe valproato a niñas, en particular la necesidad de:
- explicar a los padres/cuidadores (y a los niños, dependiendo de su edad) los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo
 - explicar a los padres/cuidadores de las niñas la importancia de ponerse en contacto con el especialista una vez que la niña que utiliza valproato experimente la menarquia

- reevaluar la necesidad de la terapia con valproato al menos una vez al año y considerar opciones de tratamiento alternativas en las niñas que experimenten menarquia
- esforzarse por cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que lleguen a la edad adulta.

-El valproato puede iniciarse en niñas y mujeres en edad fértil sólo si se cumplen las condiciones del programa de prevención del embarazo con valproato (tal como se indica en la FT).

- La necesidad de explicar claramente al paciente/cuidadores los riesgos del valproato y las acciones requeridas (en línea con el PPP de valproato) para minimizar estos riesgos a todas las mujeres en edad fértil potencial (WCBP) que utilicen valproato y asegurarse de que la información es bien comprendida.

- La necesidad de utilizar y documentar el formulario anual de conocimiento de riesgos, al inicio y durante cada revisión anual del tratamiento con valproato por un especialista.

- La necesidad de proporcionar herramientas educativas para pacientes a **cada niña y** mujer en edad fértil potencial que utilice valproato.

- Orientación sobre los métodos anticonceptivos (de acuerdo con las recomendaciones de la FT sobre anticoncepción).

- Recomendaciones sobre el cambio o la interrupción del valproato.

- Recomendaciones sobre la planificación del embarazo.

- Recomendaciones si el valproato es el único tratamiento adecuado para una paciente que está (planea estar) embarazada.

- {A acordar a nivel nacional:}

<Un enlace al sitio web específico, indicando a los pacientes dónde pueden encontrar información adicional en línea sobre el uso de valproato en mujeres en edad fértil potencial (WCBP).>

Información clave que debe incluirse para la función de los distintos profesionales sanitarios en la guía del profesional sanitario

- a. El valproato debe ser iniciado por un especialista
- b. La guía del paciente debe ser proporcionada a los pacientes por el prescriptor
- c. El formulario de conocimiento anual de riesgos debe ser utilizado por el especialista al iniciar el tratamiento con valproato y durante las revisiones anuales del tratamiento.
- d. La tarjeta del paciente debe ser proporcionada por los farmacéuticos
- e. Opcional para los países en los que el valproato puede desembalarse en las farmacias: Evitar desembalar el valproato y en las situaciones en las que no se pueda evitar, proporcionar siempre una copia del prospecto, de la tarjeta del paciente y de la caja exterior si está disponible.

Los detalles adicionales relativos al papel de los profesionales sanitarios (incluidos todos los profesionales sanitarios pertinentes, como médicos de cabecera, ginecólogos, pediatras, matronas, farmacéuticos, etc.) en la aplicación de la APP y los materiales educativos deben evaluarse a escala nacional teniendo en cuenta las diferencias en los sistemas de asistencia sanitaria de cada Estado miembro.

Formulario anual de conocimiento de riesgos

El Formulario anual de conocimiento de riesgos debe utilizarse y documentarse al inicio y durante cada revisión anual del tratamiento por un especialista. La versión básica acordada con la remisión del artículo 31 concluida en 2018 sigue siendo válida.

Tarjeta del paciente

La tarjeta del paciente se adjunta a la caja de cartón exterior para recordar la conversación entre el farmacéutico y el paciente en el momento de la dispensación del producto. La versión básica acordada con la remisión del artículo 31 concluida en 2018 sigue siendo válida.

-El/los titular/es de la autorización de comercialización debe/n distribuir versiones revisadas de la guía del profesional sanitario, la guía del paciente revisada y el Formulario anual de conocimiento de riesgos no revisado en cada Estado miembro de la UE, de acuerdo con la ANC. También se recomienda incluir una carta de presentación con estos materiales para destacar el motivo de la distribución de dichos materiales revisados.

-Para promover el acceso y la concienciación sobre el valproato y las sustancias activas relacionadas RMM y PPP adicionales en cada EM de la UE, el/los titular/es de la autorización de comercialización deberá/n garantizar un acceso fácil a las versiones digitales/electrónicas de los ME en el idioma local, con y sin un código QR incluido en el material de envasado y/o el prospecto, es decir, a través de la búsqueda en línea en páginas web de confianza utilizadas por los pacientes que buscan información sobre medicamentos.

Plan de gestión de riesgos

Además, la(s) Autoridad(es) Sanitaria(s) deberá(n) presentar un plan de gestión de riesgos actualizado tras la finalización de este procedimiento PASS con el fin de abordar lo siguiente:

- Debería incluirse un estudio cualitativo en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) como categoría 3, con el fin de investigar
 - las barreras y razones por las que determinadas medidas que forman parte del PPP no siempre se siguen en la práctica clínica;
 - las vías preferidas por los profesionales sanitarios y los pacientes para recibir información sobre el PPE.

Esta actualización del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) debería realizarse en consecuencia en un procedimiento separado.

Anexo IV

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Septiembre 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	30 octubre 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	28 diciembre 2023