

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni neintervencijskog nametnutog završnog izvješća za ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Post-authorisation safety study*, PASS) za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat na koje se završno izvješće za PASS odnosi, znanstveni zaključci su sljedeći:

Razmotrivši PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća za nametnuti PASS (ankete među zdravstvenim radnicima i bolesnicima) koji istražuje učinkovitost mjera minimizacije rizika (engl. *risk minimisation measures*, RMM) provedenih sukladno arbitražnom postupku prema članku 31. iz 2018. godine za lijek(ove) koji sadrži(e) valproat i srodne djelatne tvari, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći.

Sveukupni uspjeh za učinkovitost rutinskih i dodatnih RMM, uključujući provedbu programa prevencije trudnoće (engl. *Pregnancy Prevention Programme*, PPP) procijenjen je korištenjem tri dimenzije: svjesnost, znanje i ponašanje. Iako je stopa odgovora i kod zdravstvenih radnika i kod bolesnika bila vrlo niska, a unaprijed definirane stope uspješnosti niti za jednu od odabrane tri dimenzije nisu postignute (niti za zdravstvene radnike niti za bolesnike), PRAC je zaključio da se iz ovih rezultata ipak mogu identificirati uspješna i manje uspješna područja te da je uočena promjena u razini svjesnosti, samoprijavljenih znanja i ponašanja nakon provedbe PPP i dodatnih RMM. Ono što je najvažnije, znanje da je valproat u različitim indikacijama kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi, nije bilo zadovoljavajuće. Nadalje, u određenim uvjetima, unatoč zadovoljavajućem znanju PRAC je uočio značajan broj liječnika koji propisuju lijek koji su prijavili da bi propisali valproat iako to nije u skladu s PPP-om, npr. djevojčicama i ženama reproduktivne dobi čak i ako su dostupne zamjenske mogućnosti liječenja ili nekim ženama reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Nadalje, liječnici koji propisuju lijek su prijavili da neće uvijek provoditi testiranje na trudnoću (tj. prije početka liječenja i ponavljati ga, kao što je potrebno, tijekom liječenja) i da edukacijski materijali nisu uvijek došli do ciljnih skupina ili se nisu uvijek koristili [tj. godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom (engl. *Annual Risk Acknowledgement Form*, ARAF)]; vodič za bolesnicu opisan je kao vrlo opsežan, a tekst zahtjevan i težak za čitanje. Bolesnice su također prijavile da više vole pročitati karticu za bolesnicu.

Dostupni privremeni rezultati konzorcijskog ispitivanja korištenja lijeka (engl. *Drug utilization study*, DUS) nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i završni rezultati ispitivanja EUPAS31001, koji pokazuju da se trudnoće i dalje događaju u žena reproduktivne dobi koje koriste lijekove koji sadrže valproat i srodne djelatne tvari, unatoč provedbi (novih) mjera minimizacije rizika (RMM) dogovorenih u arbitražnom postupku prema članku 31. iz 2018. godine, također su uzeti u obzir. Dodatno, PRAC je razmotrio stavove i prijedloge predstavnika organizacija zdravstvenih radnika, znanstvenih društava i predstavnika bolesnika i njegovatelja koji su prisustvovali (virtualnom) sastanku sudionika održanom u veljači 2023.

PRAC je zaključio da je potrebno revidirati vodiče za bolesnice i zdravstvene radnike dogovorene u arbitražnom postupku 2018. godine kako bi se dodatno poboljšalo znanje o rizicima valproata, teratogenosti i neurorazvojnim poremećajima i pridržavati se uvjeta propisivanja i PPP-a.

Nadalje, kako se je pokazalo u anketi zdravstvenih radnika, posebno uzimajući u obzir nedovoljno znanje među psihijatrima i konfuziju među liječnicima obiteljske medicine vezano uz kontraindikacije za primjenu tijekom trudnoće, kao što je uočeno u literaturi, treba na vrh dijela 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka dodati u okvir kontraindikacije po točkama, kako bi se naglasile različite kontraindikacije po indikaciji.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka i rezultata ispitivanja za lijek(ove) koji sadrži(e) valproat i na temelju završnog izvješća za PASS, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) valproat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na koje se odnosi ovo završno izvješće za PASS.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

- Dio 4.6

Trudnoća

Liječenje epilepsije

- **Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji drugo odgovarajuće zamjensko liječenje**
- **Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)**

Liječenje bipolarnog poremećaja

- **Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće**
- **Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)**

Valproat je kontraindiciran za liječenje bipolarnog poremećaja tijekom trudnoće. Valproat je kontraindiciran za liječenje epilepsije tijekom trudnoće osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje. Valproat je kontraindiciran za liječenje žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Prilog III.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Promjene koje treba unijeti u uvjete odobrenja za stavljanje lijeka(ova) u promet koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat na koje se odnosi neintervencijsko završno izvješće za PASS

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će unijeti sljedeće izmjene u uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Dodatne mjere minimizacije rizika

- Kao dio programa prevencije trudnoće (PPP), dogovorene su sljedeće edukacijske mjere za valproat i lijekove koji sadrže srodne djelatne tvari u arbitražnom postupku prema članku 31. iz 2018. godine: vodič za zdravstvene radnike, vodič za bolesnice, godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom (ARAF), kartica za bolesnice, vizualni podsjetnik na vanjskom pakiranju. Predlažu se sljedeće izmjene edukacijskih mjera:

Vodič za bolesnice

PRAC je odobrio revidiranu „osnovnu verziju” vodiča za bolesnice. Konačnu verziju revidiranog vodiča za bolesnice je potrebno implementirati u svakoj državi članici EU-a u dogovoru s nadležnim nacionalnim tijelom.

Vodič za zdravstvene radnike

PRAC je odobrio novu „osnovnu verziju” vodiča za zdravstvene radnike. Konačnu verziju revidiranog vodiča za zdravstvene radnike je potrebno implementirati u svakoj državi članici EU-a u dogovoru s nadležnim nacionalnim tijelom.

Preporučuju se sljedeće izmjene ključnih elemenata vodiča za zdravstvene radnike kako bi se ispravile nedosljednosti sa sažetkom opisa svojstava lijeka odobrenim u arbitražnom postupku prema članku 31. iz 2018. godine (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

Ključni elementi koji trebaju biti navedeni u vodiču za zdravstvene radnike

- Vodič za zdravstvene radnike treba odražavati sve uvjete programa prevencije trudnoće (PPP) kako je navedeno u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC).
- Treba navesti ulogu različitih zdravstvenih radnika u provedbi PPP-a i edukacijskih materijala namijenjenih bolesnicama (kao što je navedeno u nastavku).
- Informacije o urođenim malformacijama i poremećajima u razvoju uključujući opseg tih rizika za djecu izloženu valproatu *in utero*.
- Valproat **se ne smije primjenjivati** ~~započeti~~ u djevojčica **osim ako su druga liječenja neučinkovita ili ih ne podnose** ~~samo ako nema primjerenog zamjenskog liječenja~~.
- Preporuke za liječnike koji propisuju lijek kada se valproat propisuje djevojčicama, osobito za potrebu da:
 - objasne rizik od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja roditeljima/skrbnicima (i djevojčici ovisno o njezinoj dobi)
 - objasne roditeljima/skrbnicima djevojčica važnost da se obavijesti liječnik specijalist čim djevojčica liječena valproatom dobije prvu menstruaciju
 - barem jednom godišnje iznova procijene potrebu za liječenjem valproatom i razmotre zamjenske mogućnosti liječenja u djevojčica koje su dobile prvu menstruaciju
 - nastoje prebaciti djevojčice na zamjensko liječenje prije nego dosegnu odraslu dob.

- Liječenje valproatom se može započeti u djevojaka i žena reproduktivne dobi samo ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (navedeno u SmPC-u).
- Potreba da se bolesnici/skrbnicima jasno pojasne rizici liječenja valproatom i potrebne akcije (u skladu s PPP-om za valproat) za minimizaciju rizika kod svih žena reproduktivne dobi koje primjenjuju valproat i da se osigura da su dobro razumjeli informaciju.
- Potreba da liječnik specijalist koristi godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom i u njemu dokumentira procjenu liječenja valproatom na početku liječenja i tijekom svakog godišnjeg pregleda.
- Potreba za osiguravanjem edukacijskih materijala svakoj **djevojci i** ženi reproduktivne dobi koja koristi valproat.
- Smjernice o kontracepcijskim metodama (u skladu s preporukama o kontracepciji u SmPC-u).
- Preporuke za promjenu ili prekid liječenja valproatom.
- Preporuke za planiranje trudnoće.
- Preporuke ako je valproat jedino primjereno liječenje za bolesnicu koja je (planira biti) trudna.
- {Trebalo se dogovoriti na nacionalnoj razini :}
<Poveznica na namjensku web stranicu, koja bolesnicama pokazuje gdje se mogu pronaći dodatne *online* informacije o primjeni valproata u žena reproduktivne dobi.>

Ključne informacije koje je potrebno uključiti za ulogu različitih zdravstvenih radnika u vodiču za zdravstvene radnike

- Liječenje valproatom mora započeti liječnik specijalist.
- Liječnik koji propisuje lijek treba dati bolesnicama vodič za bolesnice.
- Na početku liječenja valproatom te za vrijeme svake godišnje procjene liječenja liječnik specijalist treba koristiti godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom.
- Ljekarnik treba dati bolesnici karticu za bolesnicu.
- Dodatno za države u kojima se valproat može raspakirati u ljekarnama: izbjegavajte raspakiranje valproata te u situacijama u kojima se to ne može izbjeći, uvijek priložite kopiju upute o lijeku, karticu za bolesnicu i vanjsku kutiju, ako je dostupna.

Dodatne pojedinosti vezane uz ulogu zdravstvenih radnika (uključujući sve relevantne zdravstvene radnike kao što su liječnici obiteljske medicine, ginekolozi, pedijatri, primalje, ljekarnici itd.) u implementaciji PPP-a i edukacijskih materijala treba ocijeniti na nacionalnoj razini uzimajući u obzir razlike u sustavima zdravstvene zaštite u pojedinim državama članicama.

Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom (ARAF)

Na početku liječenja i tijekom svih godišnjih pregleda liječnik specijalist treba napraviti procjenu liječenja i to dokumentirati koristeći ARAF. Osnovna verzija dogovorena u arbitražnom postupku prema članku 31. iz 2018. godine ostaje važeća.

Kartica za bolesnice

Kartica za bolesnice pričvršćena je na vanjsku kutiju kao podsjetnik za razgovor između ljekarnika i bolesnice u vrijeme izdavanja lijeka. Osnovna verzija dogovorena u arbitražnom postupku prema članku 31. iz 2018. godine ostaje važeća.

- Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju distribuirati revidirane verzije vodiča za zdravstvene radnike, revidirani vodič za bolesnice i nerevidirani ARAF u svakoj državi članici

EU-a, u dogovoru s nadležnim nacionalnim tijelom. Također se preporučuje uključivanje priloženog pisma uz ove materijale kako bi se istaknuo razlog distribucije takvih revidiranih materijala.

- Kako bi se promovirao pristup i svijest o dodatnim RMM i PPP za valproat i srodne djelatne tvari, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u svakoj državi članici EU-a, trebali bi osigurati jednostavan pristup digitalnim/elektroničkim verzijama edukacijskih materijala na lokalnom jeziku, sa i bez QR koda uključenog u vanjsko pakiranje i/ili uputu o lijeku, tj. putem *online* pretraživanja na pouzdanim web stranicama koje koriste bolesnice koje traže informacije o lijekovima.

Plan upravljanja rizikom

Dodatno, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju nakon dovršetka ovog PASS postupka predati ažurirani plan upravljanja rizikom (engl. *risk management plan*, RMP), kako bi se riješilo sljedeće:

- kvalitativno ispitivanje treba uključiti u RMP kao kategoriju 3 kako bi se istražilo
 - prepreke i razloge zašto se određene mjere koje su dio PPP-a ne poštuju uvijek u kliničkoj praksi;
 - preferirane načine primanja informacija o PPP-u za zdravstvene radnike i bolesnice.

Ovo ažuriranje RMP-a trebalo bi napraviti u skladu s navedenim u zasebnom postupku.

Prilog IV.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	30. listopada 2023
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	28. prosinca 2023