

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) della relazione finale del PASS imposto non interventistico per i prodotti medicinali contenenti il principio attivo valproato e interessato dalla relazione finale del PASS, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Dopo aver preso in considerazione la valutazione del PRAC della relazione finale del PASS imposto (sondaggi tra operatori sanitari [HCP] e pazienti) che indaga sull'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (RMM) implementate dopo il referral Articolo 31 completato nel 2018 per i prodotti medicinali contenenti valproato e i principi attivi correlati, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti.

Il successo complessivo relativo all'efficacia sia di routine che aggiuntiva (RMM), compresa l'implementazione del PPP, è stato valutato utilizzando tre dimensioni: consapevolezza, conoscenza e comportamento. Sebbene il tasso di risposta sia degli operatori sanitari che dei pazienti sia stato molto basso e i tassi di successo predefiniti per una qualsiasi delle tre dimensioni selezionate non siano stati raggiunti (né per gli operatori sanitari né per i pazienti), il PRAC ha concluso che tuttavia da questi risultati potevano essere identificate aree di successo e di minor successo e che era stata osservata una variazione dei livelli di consapevolezza, conoscenza e comportamento auto segnalato, dopo l'implementazione del PPP e del RMM aggiuntivo. Cosa più importante, le conoscenze relative alle controindicazioni durante la gravidanza e nelle donne in età fertile per diverse indicazioni di valproato non sono state sufficienti. Successivamente, per alcune delle condizioni di prescrizione, nonostante le conoscenze sufficienti, il PRAC ha notato un numero notevole di medici prescrittori che hanno riferito che avrebbero prescritto valproato non in linea con il PPP, per es. a bambine e donne in età fertile, anche se sono disponibili opzioni di trattamento alternative, o ad alcune donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi efficaci. Inoltre, i medici prescrittori hanno riferito che non sempre avrebbero condotto il test di gravidanza (ovvero prima di iniziare il trattamento e ripetuto, se necessario, durante il trattamento) e il materiale educativo non ha sempre raggiunto il pubblico mirato o non è stato sempre utilizzato (ovvero il modulo annuale di accettazione del rischio); la guida per la paziente, descritta come molto completa ma con testo pesante e difficile da leggere. Le pazienti hanno anche riferito di preferire la lettura della carta per la paziente.

Sono stati presi in considerazione anche i risultati ad interim disponibili dello studio sull'utilizzo del farmaco (DUS) del consorzio Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i risultati finali dello studio EUPAS31001, che dimostrano che continuano a verificarsi gravidanze nelle donne in età fertile che utilizzano medicinali contenenti valproato e principi attivi correlati, nonostante l'implementazione delle (nuove) misure di minimizzazione del rischio (RMM) concordate nel contesto del referral Articolo 31 del 2018. Inoltre, il PRAC ha preso in considerazione le opinioni e i suggerimenti dei rappresentanti delle organizzazioni del personale sanitario, delle società scientifiche e dei rappresentanti dei pazienti e dei caregiver che hanno partecipato alla riunione (virtuale) delle parti interessate tenutasi nel febbraio 2023.

Il PRAC ha concluso che la guida per la paziente e la guida per gli operatori sanitari, concordate con il referral del 2018 devono essere riviste, per migliorare ulteriormente la conoscenza dei rischi del valproato sulla teratogenicità e sui disturbi del neurosviluppo e sull'aderenza alle condizioni di prescrizione e al PPP.

Inoltre, considerando nello specifico il deficit di conoscenza tra gli psichiatri, come osservato nel sondaggio per gli operatori sanitari, e la confusione tra i medici di base in merito alla controindicazione per l'uso durante la gravidanza, come osservato in letteratura, si deve aggiungere in un riquadro, in cima alla sezione 4.6 dell'RCP, l'esposizione della controindicazione, utilizzando i punti elenco, per sottolineare la diversa controindicazione per indicazione.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

**Motivazioni per la variazione dei termini delle Autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sui risultati dello studio per i prodotti medicinali contenenti il principio attivo valproato e interessati dalla relazione finale del PASS, il CMDh ritiene che il rapporto rischio-beneficio dei medicinali sopra menzionati sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali interessati da questo rapporto finale del PASS.

## **Allegato II**

### **Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto**  
(nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.6

Gravidanza

**Trattamento dell'epilessia**

- **Il valproato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato**
- **Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)**

**Trattamento del disturbo bipolare**

- **Il valproato è controindicato durante la gravidanza**
- **Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)**

~~Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per il disturbo bipolare. Il valproato è controindicato in gravidanza come trattamento per l'epilessia, eccetto il caso in cui non vi sia un'alternativa adeguata per trattare l'epilessia. Il valproato è controindicato nelle donne in età fertile, eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).~~

### **Allegato III**

## **Condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Modifiche da apportare alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti medicinali contenenti il principio attivo valproato interessati dalla relazione finale sul PASS imposto non interventistico**

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio modificheranno le seguenti condizioni (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato/a~~)

### **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

- Nell'ambito del programma di prevenzione delle gravidanze (PPP) sono state concordate le seguenti misure educazionali per il valproato e per i prodotti che contengono i principi attivi correlati, con la procedura di referral Articolo 31 completata nel 2018: guida per gli operatori sanitari, guida per la paziente, modulo annuale di accettazione del rischio (ARAF), carta per la paziente, promemoria visivo sulla confezione esterna. Si raccomandano le seguenti modifiche alle misure educazionali:

#### Guida per la paziente

Una "versione principale" revisionata della guida per la paziente è stata concordata dal PRAC. La versione finale della guida per la paziente rivista deve essere implementata in ciascun Stato membro (MS) dell'Unione Europea in accordo con l'Autorità nazionale competente (NCA).

#### Guida per gli operatori sanitari

Una nuova "versione principale" della guida per gli operatori sanitari è stata concordata dal PRAC. La versione finale della guida per gli operatori sanitari aggiornata deve essere implementata in ciascun Stato membro dell'Unione Europea in accordo con l'Autorità nazionale competente.

Si raccomandano le seguenti modifiche agli elementi chiave della guida per gli operatori sanitari per correggere le incoerenze con l'RCP approvato con il referral Articolo 31 completato nel 2018 (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato attraverso~~):

### **Elementi chiave da affrontare nella guida per gli operatori sanitari (HCP)**

- La guida per gli HCP deve riflettere tutti i requisiti del programma di prevenzione delle gravidanze (PPP) come indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
- Deve essere fornito il ruolo dei diversi operatori sanitari per l'implementazione del PPP e il materiale educazionale mirato ai pazienti (come indicato di seguito).
- Informazioni sulle malformazioni congenite e sui disturbi dello sviluppo, compresa l'entità di questi rischi per i bambini esposti al valproato in utero.
- Il valproato non **deve essere utilizzato** ~~iniziato~~ nelle bambine a **meno che altri trattamenti siano inefficaci o non siano tollerati** ~~solo se non esiste un trattamento alternativo adeguato~~.
- Raccomandazioni per i medici prescrittori quando il valproato è prescritto a bambine, in particolare la necessità di:
  - spiegare i rischi di malformazioni congenite e di disturbi del neurosviluppo al genitore/alla persona che si prende cura delle bambine (e alle bambine, a seconda della loro età)
  - spiegare ai genitori/alle persone che si prendono cura delle bambine l'importanza di contattare lo specialista quando ad una bambina che utilizza valproato compare il menarca
  - rivalutare la necessità di terapia con valproato almeno una volta all'anno e considerare opzioni di trattamento alternative nelle bambine che hanno avuto menarca

- impegnarsi per fare passare le bambine ad un trattamento alternativo prima che raggiungano l'età adulta.
- Il valproato può essere iniziato nelle bambine e nelle donne in età fertile solo se sono soddisfatte le condizioni del programma di prevenzione delle gravidanze con valproato (come indicato nell'RCP).
- La necessità di spiegare chiaramente alla paziente/ alle persone che se ne prendono cura i rischi del valproato e le azioni necessarie (in linea con il PPP del valproato) per ridurre al minimo questi rischi per tutte le donne in età fertile che utilizzano valproato e per garantire che le informazioni siano ben comprese.
- La necessità di utilizzare e documentare il modulo annuale di accettazione del rischio, all'inizio e durante ogni revisione annuale del trattamento con valproato da parte di uno specialista.
- La necessità di fornire strumenti educazionali per il paziente a ciascuna **bambina e** alle donne in età fertile che utilizzano valproato.
- Guide sui metodi contraccettivi (in linea con le raccomandazioni dell'RCP sulla contraccezione).
- Raccomandazioni sul passaggio o sull'interruzione del valproato.
- Raccomandazioni sulla pianificazione della gravidanza.
- Raccomandazioni qualora il valproato sia l'unico trattamento adatto per una paziente che è in gravidanza o sta pianificando gravidanza.
- *{Da concordare a livello nazionale:}*
  - <Un collegamento ad un sito web dedicato, che indica alle pazienti dove poter trovare ulteriori informazioni online relative all'uso del valproato nelle donne in età fertile.>

### **Informazioni chiave da includere per il ruolo dei diversi operatori sanitari nella guida per gli operatori sanitari**

- a. Il valproato deve essere iniziato dallo specialista
- b. La guida per la paziente deve essere fornita alle pazienti dal medico prescrittore
- c. Il modulo annuale di accettazione del rischio deve essere utilizzato dallo specialista all'inizio del trattamento con valproato e durante le revisioni annuali del trattamento
- d. La carta per la paziente deve essere fornita dai farmacisti
- e. Facoltativo per i Paesi in cui il valproato può essere disimballato nelle farmacie: Evitare di disimballare il valproato e, nelle situazioni in cui ciò non può essere evitato, fornire sempre una copia del foglio illustrativo, della carta per la paziente e della scatola esterna, se disponibile.

I dettagli aggiuntivi riguardanti il ruolo degli HCP (compresi tutti gli HCP pertinenti come medici di base, ginecologi, pediatri, ostetrici, farmacisti, ecc.) nell'implementazione del PPP e il materiale educativo devono essere valutati a livello nazionale tenendo conto delle differenze dei sistemi sanitari nei singoli Stati membri.

#### Modulo annuale di accettazione del rischio (ARAF)

L'ARAF deve essere utilizzato e documentato all'inizio e durante ogni revisione annuale del trattamento da parte dello specialista. La versione principale concordata con il referral Articolo 31 concluso nel 2018 rimane valida.



### Carta per la paziente

La carta per la paziente è allegata alla confezione esterna per sollecitare un promemoria per la discussione tra il farmacista e la paziente al momento della dispensazione del prodotto. La versione principale concordata con il referral Articolo 31 concluso nel 2018 rimane valida.

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve distribuire le versioni riviste della guida per gli HCP, la guida per la paziente revisionata e l'ARAF non revisionato in ogni Stato membro dell'Unione europea, in accordo con le Autorità nazionali competenti. Si raccomanda inoltre di includere una lettera di presentazione in questi materiali per evidenziare il motivo della distribuzione di tali materiali revisionati.
- Per promuovere l'accesso e la consapevolezza del valproato e dei principi attivi correlati, delle RMM e del PPP aggiuntivi in ciascun Stato membro dell'Unione europea, i Titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire un facile accesso alle versioni digitali/elettroniche dei materiali educazionali nella lingua locale, con e senza un codice QR incluso nel materiale di imballaggio e/o nel foglio illustrativo, ovvero tramite la ricerca online su pagine web attendibili utilizzate dai pazienti che cercano informazioni sui farmaci.

### **Piano di gestione del rischio**

Inoltre, i Titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono presentare un piano di gestione del rischio (RMP) aggiornato dopo la finalizzazione di questa procedura PASS al fine di dedicarsi a quanto segue:

- Uno studio qualitativo deve essere incluso nel RMP come categoria 3, al fine di indagare
  - barriere e motivi per cui alcune misure parte del PPP non sono sempre seguite nella pratica clinica;
  - i modi preferiti di operatori sanitari e pazienti per ricevere informazioni sul PPP.

Questo aggiornamento del RMP deve quindi essere effettuato con una procedura separata.

## **Allegato IV**

### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione della posizione del CMDh:	Riunione del CMDh di settembre 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità competenti nazionali:	30 ottobre 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 dicembre 2023