

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto vaistinio (-ų) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra valproato, neintervencinio paskirto periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) galutinės ataskaitos vertinimo ataskaitą ir *PASP* galutinę ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Apsvarščiusi *PRAC* vertinimo ataskaitą dėl paskirtos *PASP* galutinės ataskaitos (susijusios su sveikatos priežiūros specialistų (*SPS*) ir pacientų apklausomis), kuria buvo vertinamas rizikos mažinimo priemonių (*RMP*), įgyvendintų po 2018 m. užbaigtos referentinės procedūros pagal 31 straipsnį dėl vaistinio (-ų) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra valproato ir susijusių veikliųjų medžiagų, veiksmingumas, *PRAC* padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Bendrojo įprastinių ir papildomų priemonių (*RMP*), įskaitant nėštumo prevencijos priemonių (*NPP*) įdiegimą, veiksmingumo sėkmė buvo vertinama remiantis trimis aspektais: informuotumu, žiniomis ir elgsena. Nors tiek *SPS*, tiek pacientų atsakymų skaičius buvo labai mažas ir nebuvo pasiektas iš anksto nustatytas bet kurio iš pasirinktų trijų aspektų sėkmės lygis (nei *SPS*, nei pacientams), *PRAC* padarė išvadą, kad vis dėlto remiantis šiais rezultatais galima nustatyti sėkmingas ir mažiau sėkmingas sritis ir kad, įdiegus *NPP* ir papildomas *RMP*, buvo pastebėtas skirtingas informuotumo, žinių ir pačių pacientų vertinamos elgsenos lygis. Svarbiausia, kad žinios apie kontraindikacijas nėštumo laikotarpiu ir vaisingoms moterims (*VM*) skirtingoms valproato vartojimo indikacijoms nebuvo pakankamos. Taip pat *PRAC* pastebėjo, kad, nepaisant pakankamų žinių, kai kurių skyrimo sąlygų atveju labai daug vaistinių preparatų skiriančių specialistų nurodė, kad jie skiria valproatą nesilaikydami *NPP*, pvz., moteriškos lyties vaikams ir *VM*, net jei yra alternatyvių gydymo galimybių, arba kai kurioms *VM*, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos. Be to, vaistinių preparatų skiriantys specialistai nurodė, kad ne visada atlikdavo nėštumo testą (t. y. prieš pradėdant gydymą ir pakartotinai, jei reikia, gydymo metu), o edukacinė medžiaga (*EM*) ne visada pasiekdavo tikslinę auditoriją arba ne visada buvo naudojama (t. y. kasmetinė rizikos vertinimo forma (*KRVF*)); pacientės vadovas buvo apibūdintas kaip labai išsamus, bet jame yra daug teksto ir jis sunkiai skaitomas. Pacientės taip pat nurodė teikiančios pirmenybę skaityti pacientės kortelę.

Taip pat buvo atsižvelgta į turimus tarpinius registruotojų konsorciumo vaistų vartojimo tyrimo (*VVT*) rezultatus ir galutinius tyrimo *EUPAS31001* rezultatus, kurie parodė, kad ir toliau pasitaiko nėštumo atvejų *VM*, kurios vartoja vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra valproato ir su juo susijusių veikliųjų medžiagų, nepaisant to, kad įgyvendinamos (naujos) rizikos mažinimo priemonės (*RMP*), dėl kurių susitarta 2018 m. referentinės procedūros pagal 31 straipsnį metu. Be to, *PRAC* atsižvelgė į 2023 m. vasario mėn. vykusiame suinteresuotųjų subjektų (virtualiame) susitikime dalyvavusių *SPS* organizacijų, edukacinių draugijų ir pacientų bei globėjų atstovų nuomones ir pasiūlymus.

PRAC padarė išvadą, kad pacientės vadovas ir *SPS* vadovas, dėl kurių susitarta 2018 m. referentinės procedūros metu, turi būti peržiūrėti, siekiant toliau didinti žinias apie su valproatu susijusią riziką, teratogeniškumą ir nervų sistemos raidos sutrikimus bei apie skyrimo sąlygų ir *NPP* laikymąsi.

Be to, ypač atsižvelgiant į psichiatrų žinių trūkumą, kaip pastebėta *SPS* apklausoje, ir į tai, kad, kaip pastebėta mokslinėje literatūroje, bendrosios praktikos gydytojai (*BPG*) painioja kontraindikacijas dėl vartojimo nėštumo laikotarpiu, *PCS 4.6* skyriaus viršuje turi būti pridėtas kontraindikacijų pateikimas langelyje, naudojant ženklelius, kad būtų pabrėžtos skirtingos kontraindikacijos kiekvienai terapinei indikacijai.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato, tyrimo rezultatų ir atsižvelgdama į *PASP* galutinę ataskaitą valproato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad aukščiau paminėto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šioje *PASP* galutinėje ataskaitoje, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir parvškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4.6 skyrius

Nėštumas

Epilepsijos gydymas

- **Valproato draudžiama vartoti nėštumo metu, nebent nėra tinkamo alternatyvaus gydymo**
- **Valproato draudžiama vartoti vaisingoms moterims, nebent laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)**

Bipolinio sutrikimo gydymas

- **Valproato draudžiama vartoti nėštumo metu**
- **Valproato draudžiama vartoti vaisingoms moterims, nebent laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)**

~~Valproato draudžiama vartoti bipoliniam sutrikimui gydyti nėščioms moterims. Valproato draudžiama vartoti epilepsijai gydyti nėščioms moterims, nebent nėra tinkamo alternatyvaus epilepsijos gydymo. Valproato draudžiama vartoti vaisingoms moterims, nebent laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).~~

III priedas

Registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygos

Vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato, registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygų keitimai, susiję su neintervencine paskirta PASP galutine ataskaita

Registruotojas (-i) turi atlikti toliau nurodytų galiojimo sąlygų keitimus (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

- 2018 m. užbaigtos referentinės procedūros pagal 31 straipsnį metu buvo susitarta dėl šių edukacinių priemonių (kaip nėštumo prevencijos programos (NPP) dalies) vaistiniam (-s) preparatui (-ams), kurio (-ų) sudėtyje yra valproato ir susijusių veikliųjų medžiagų: SPS vadovas, pacientės vadovas, kasmetinė rizikos patvirtinimo forma (KRPF), pacientės kortelė, vaizdinis priminimas ant išorinės pakuotės. Rekomenduojama atlikti toliau nurodytus edukacinių priemonių pakeitimus.

Pacientės vadovas

PRAC suderino naują pacientės vadovo „pagrindinę versiją“. Galutinė atnaujinto pacientės vadovo versija turi būti įdiegta kiekvienoje ES valstybėje narėje (VN) suderinus su nacionaline kompetentinga institucija (NKI).

SPS vadovas

PRAC suderino naują SPS vadovo „pagrindinę versiją“. Galutinė atnaujinto SPS vadovo versija turi būti įdiegta kiekvienoje ES VN suderinus su NKI.

Rekomenduojami toliau nurodyti svarbiausių SPS vadovo elementų pakeitimai siekiant koreguoti neatitikimus su PCS, patvirtinta po 2018 m. užbaigtos referentinės procedūros pagal 31 straipsnį (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~):

Pagrindiniai elementai, kuriuos reikia įtraukti į SPS vadovą

- SPS vadove turi būti paminėtos visos nėštumo prevencijos programos (NPP) sąlygos, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje (PCS).
- Turi būti nurodyta įvairių sveikatos priežiūros specialistų funkcija įgyvendinant NPP ir pateikta pacientams skirta edukacinė medžiaga (kaip nurodyta toliau).
- Informacija apie apsigimimus ir nervų sistemos raidos sutrikimus, įskaitant šios rizikos apimtį vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato.
- Valproato **negalima vartoti galima skirti moteriškos lyties vaikams tik jei kitoks gydymas yra neveiksmingas, nebent kitoks gydymas yra neveiksmingas ar netoleruojamas**.
- Rekomendacijos vaistinių preparatų skiriantiems specialistams, kai valproatas skiriamas moteriškos lyties vaikams, ypač būtinybė:
 - Paašškinti apie apsigimimų ir nervų sistemos raidos sutrikimų riziką tėvams / globėjams (ir vaikams, priklausomai nuo jų amžiaus)
 - Paašškinti mergaičių tėvams / globėjams apie tai, kaip svarbu kreiptis į specialistą iš karto po to, kai valproatu gydomam moteriškos lyties vaikui prasideda pirmosios mėnesinės
 - Ne rečiau kaip kasmet iš naujo įvertinti būtinybę vartoti valproato ir apsvaistyti alternatyvaus gydymo galimybes moteriškos lyties vaikui, kai prasideda pirmosios mėnesinės
 - Įvertinti visas galimybes pakeisti moteriškos lyties vaiko gydymą į alternatyvų dar iki tol, kol pacientė suauga
- Merginų ir vaisingų moterų gydymą valproatu galima pradėti tik jei laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų (kaip aprašyta PCS).
- Būtina tiksliai paašškinti pacientei / globėjams apie su valproato vartojimu susijusią riziką visoms valproato vartojančioms VM ir būtinus veiksmus (atitinkančius valproato NPP) šiai rizikai sumažinti bei užtikrinti, kad ši informacija buvo gerai suprasta.

- Būtina naudoti ir dokumentuoti kasmetinę rizikos pripažinimo formą, pradedant gydymą valproatu ir per kiekvieną kasmetinę specialisto atliekamą gydymo valproatu peržiūrą.
- Būtina kiekvienai **mergaitėi ir** VM, vartojančiai valproatą, pateikti pacientės edukacines priemones.
- Rekomendacijos dėl kontracepcijos metodų (pagal PCS rekomendacijas dėl kontracepcijos).
- Rekomendacijos dėl gydymo valproatu pakeitimo ar nutraukimo.
- Rekomendacijos dėl nėštumo planavimo.
- Rekomendacijos, kai valproatas yra vienintelis tinkamas gydymas pacientei, kuri yra nėščia (arba planuoja pastoti).
- *{Turi būti suderinta nacionaliniu lygiu:}*
< Nuoroda į specialią interneto svetainę, pacientėms nurodant, kur internete galima rasti papildomos informacijos apie valproato vartojimą VM.>

Svarbiausia informacija, kurią būtina įtraukti į SPS vadovą apibūdinant skirtingų SPS vaidmenį

- a. Gydymą valproatu turi pradėti specialistas
- b. Pacientės vadovą pacientėms turi paduoti vaistinį preparatą skiriantis specialistas
- c. Kasmetinę rizikos pripažinimo formą specialistas turi naudoti pradedant gydymą valproatu ir per kiekvieną kasmetinę gydymo peržiūrą
- d. Pacientės kortelę turi paduoti vaistininkas
- e. Neprivaloma informacija, skirta šalims, kurių vaistinėse galima išpakuoti valproato pakuotes:
Valproato išpakavimo būtina vengti, o jei tai neįmanoma, visada turi būti pateikta pakuotės lapelio kopija, pacientės kortelė ir, jei yra, išorinė dėžutė.

Papildoma informacija apie SPS (įskaitant visus susijusius sveikatos priežiūros specialistus, tokius kaip bendrosios praktikos gydytojai, ginekologai, pediatrai, akušeriai, vaistininkai ir kt.) funkciją įgyvendinant NPP ir naudojant edukacinę medžiagą turi būti vertinama nacionaliniu lygmeniu, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros sistemų skirtumus atskirose valstybėse narėse.

Kasmetinė rizikos pripažinimo forma (KRPF)

KRPF turi būti naudojama ir dokumentuojama specialisto pradedant gydymą valproatu ir per kiekvieną kasmetinę gydymo peržiūrą. Pagrindinė versija, suderinta per 2018 m. užbaigtą referentinę procedūrą pagal 31 straipsnį, išlieka galiojanti.

Pacientės kortelė

Pacientės kortelė pritvirtinama prie išorinės dėžutės, kad primintų apie vaistininko ir pacientės pokalbį išduodant vaistinį preparatą. Pagrindinė versija, suderinta per 2018 m. užbaigtą referentinę procedūrą pagal 31 straipsnį, išlieka galiojanti.

- Registruotojas (-i), suderinęs (-ę) su NKI, kiekvienoje ES VN turi išplatinti atnaujintą SPS vadovo versiją, atnaujintą pacientės vadovo versiją ir neatnaujintą KRPF versiją. Taip pat rekomenduojama kartu su šia medžiaga pridėti lydraštį, kuriame būtų nurodyta tokios atnaujintos medžiagos platinimo priežastis.
- Siekiant didinti prieinamumą ir informuotumą apie valproato ir susijusių veikliųjų medžiagų papildomas RMP ir NPP kiekvienoje ES VN, registruotojas (-i) turi užtikrinti lengvą prieigą prie skaitmeninių / elektroninių EM versijų vietos kalba su į pakuotės medžiagą ir (arba) pakuotės lapelį įtrauktu QR kodu ir be jo, t. y. per internetinę paiešką patikimuose tinklalapiuose, kuriais naudojasi pacientai, ieškantys informacijos apie vaistus.

Rizikos valdymo planas

Be to, užbaigus šią PASP procedūrą, registruotojas (-i) turi pateikti atnaujintą rizikos valdymo planą (RVP), kad būtų atsižvelgta į toliau nurodytus aspektus.

- Į RVP turėtų būti įtrauktas kokybinis tyrimas (kaip 3 kategorija), siekiant iširti:
 - kliūtis ir priežastis, kodėl klinikinėje praktikoje ne visada laikomasi tam tikrų NPP priemonių;
 - koku būdu sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai pageidauja gauti informaciją apie NPP.

Atitinkamas RVP atnaujinimas turi būti atliktas atskira procedūra.

IV priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. spalio 30 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. gruodžio 28 d.