

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā *PRAC* novērtējuma ziņojumu par obligātā neintervences *PASS* galīgo ziņojumu zālēm, kas satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām ir attiecināms *PASS* galīgais ziņojums, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā *PRAC* novērtējuma ziņojumu par obligātā *PASS* galīgo ziņojumu (veselības aprūpes speciālistu [VAS] un pacientu aptaujas), pētot pēc 2018. gadā pabeigtās saskaņā ar 31. pantu veiktās kopienas vērtējumprocedūras ieviesto riska mazināšanas pasākumu (RMP) efektivitāti attiecībā uz valproātu un radniecīgas aktīvās vielas saturošām zālēm, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Gan rutīnas, gan papildu RMP efektivitātes, arī GNP īstenošanas kopējais veiksmīgums tika vērtēts, izmantojot trīs parametrus: informētību, zināšanas un rīcību. Lai gan VAS un pacientu sniegto atbilžu rādītājs bija ļoti mazs un definētie veiksmīga iznākuma rādītāji nevienam no trim izvēlētajiem parametriem netika sasniegti (ne VAS, ne pacientiem), *PRAC* secināja, ka, pamatojoties uz šiem rezultātiem, iespējams identificēt veiksmīgas un mazāk veiksmīgas jomas un ka ir novērotas informētības, zināšanu un pašziņotās rīcības līmeņa izmaiņas pēc GNP un papildu RMP īstenošanas. Vissvarīgākais, ka zināšanas par kontraindikācijām grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu dažādu valproāta indikāciju gadījumā nebija pietiekamas. Attiecībā uz dažiem zāļu parakstīšanas nosacījumiem, neraugoties uz pietiekamām zināšanām, *PRAC* ņēma vērā nozīmīgu skaitu zāļu parakstītāju, kuri ziņoja, ka viņi nozīmētu valproātu, neievērojot GNP nosacījumus, piemēram, meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, pat tad, ja ir pieejami citi ārstēšanas līdzekļi, vai dažām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju. Turklāt zāļu parakstītāji norādīja, ka viņi ne vienmēr veic grūtniecības testu (t.i., pirms terapijas uzsākšanas un atkārtoti pēc vajadzības terapijas laikā) un ka izglītojošie materiāli (IM) ne vienmēr sasniedz mērķa auditoriju un ne vienmēr tiek izmantoti (t.i., reizi gadā aizpildāmā riska apzināšanās anketa); izglītojošs materiāls pacientam tiek raksturots kā ļoti visaptverošs, bet tā teksts kā smagnējs un grūti lasāms. Pacienti arī norādīja, ka priekšroku dod pacienta kartītes lasīšanai.

Vērā tika ņemti arī pieejamie reģistrācijas apliecības īpašnieku konsorcijs veiktā zāļu lietošanas pētījuma (*drug utilisation study*, DUS) starprezultāti un pētījuma EUPAS31001 galīgie rezultāti, kas liecina, ka, neraugoties uz 2018. gadā saskaņā ar 31. pantu veiktās kopienas vērtējumprocedūras laikā apstiprināto (jauno) riska mazināšanas pasākumu (RMP) ieviešanu, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras lieto valproātu un tam radniecīgas aktīvās vielas saturošas zāles, joprojām mēdz iestāties grūtniecība. *PRAC* ņēma vērā arī 2023. gada februārī (tiešsaistē) notikušo ieinteresēto pušu sanākumi apmeklējušo VAS organizāciju, akadēmisko asociāciju un pacientu un aprūpētāju pārstāvju viedokļus un ieteikumus.

*PRAC* secināja, ka 2018. gadā notikušās vērtējumprocedūras laikā apstiprinātie pacientiem un VAS paredzētie izglītojošie materiāli ir jāpārskata, lai uzlabotu zināšanas par valproāta radīto risku, teratogēniskumu un neiroloģiskās attīstības traucējumiem un zāļu parakstīšanas un GNP noteikumu ievērošanu.

Turklāt specifiski ņemot vērā psihiatru zināšanu trūkumu, kas novērots VAS aptaujā, un apjukumu ģimenes ārstu vidū par kontraindicētu lietošanu grūtniecības laikā, kas novērots literatūrā, ZA 4.6. apakšpunkta sākumā, izmantojot aizzīmes, ir jāiekļauj ierāmēta kontraindikācija, lai akcentētu atšķirīgo kontraindikāciju katrai indikācijai.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human - CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskiem secinājumiem par pētījuma, kas veikts ar zālēm, kuras satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām attiecināms PASS galīgais ziņojums, rezultātiem, *CMDh* uzskata, ka iepriekš minēto zāļu ieguvuma un riska attiecība nemainās, ja tiek veiktas ierosinātās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka ir jāmaina reģistrācijas nosacījumi zālēm, uz kurām attiecināms šis PASS galīgais ziņojums.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

- 4.6. apakšpunkts

Grūtniecība

**Epilepsijas ārstēšana**

- **Valproāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav pieejama piemērota alternatīva terapija.**
- **Valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).**

**Bipolāro traucējumu ārstēšana**

- **Valproāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā.**
- **Valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).**

Valproāts ir kontrindicēts bipolāro traucējumu ārstēšanai grūtniecības laikā. Valproāts ir kontrindicēts epilepsijas ārstēšanai grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav piemērota alternatīva epilepsijas ārstēšanas līdzekļa. Valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti grūtniecības nepieļaušanas programmas noteikumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

**III pielikums**  
**Reģistrācijas nosacījumi**

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņas zālēm, kuras satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām attiecināms obligātā neintervences PASS galīgais ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) ir jāizmaina šāds(-i) nosacījums(-i) (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

### Papildu riska mazināšanas pasākumi

- 2018. gadā pabeigtajā saskaņā ar 31. pantu veiktajā kopienas vērtējumprocedūrā grūtniecības nepieļaušanas programmas (GNP) ietvaros ir apstiprināti šādi izglītojoši pasākumi attiecībā uz valproātu un tam radniecīgas aktīvas vielas saturošām zālēm: izglītojošs materiāls VAS, izglītojošs materiāls pacientiem, reizi gadā aizpildāma riska apzināšanās veidlapa, pacienta kartīte, vizuāla atgādnē uz ārējā iepakojuma. Ieteicamas šādas izglītošanas pasākumu izmaiņas:

#### Pacientam paredzēts izglītojošs materiāls

PRAC ir apstiprinājusi pārskatītu pacientu izglītojošā materiāla pamatversiju. Pārskatītā pacientu izglītojošā materiāla galīgā versija pēc saskaņošanas ar valsts kompetento iestādi (VKI) ir jāievieš katrā ES dalībvalstī (DV).

#### VAS paredzēts izglītojošs materiāls

PRAC ir apstiprinājusi jaunu VAS izglītojošā materiāla pamatversiju. Pārskatītā VAS izglītojošā materiāla galīgā versija pēc saskaņošanas ar VKI ir jāievieš katrā ES DV.

Lai novērstu neatbilstības ar ZA, kas apstiprināts saskaņā ar 31. pantu veiktajā kopienas vērtējumprocedūrā 2018. gadā, ieteicams veikt šādas VAS izglītojošā materiāla galveno elementu izmaiņas (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ir **pārsvītrots**)

### Galvenie VAS izglītojošā materiālā iekļaujamie elementi

- VAS izglītojošā materiālā ir jāatspoguļo visi grūtniecības nepieļaušanas programmas (GNP) nosacījumi, kas izklāstīti zāļu aprakstā (ZA).
- Jāapraksta dažādu VAS loma GNP īstenošanā un pacientiem paredzētie izglītojošie materiāli (kā norādīts turpmāk).
- Informācija par iedzimtām anomālijām un attīstības traucējumiem, tai skaitā dati par šā riska lielumu bērniem, kuri pakļauti valproāta iedarbībai *in utero*.
- Valproātu **nedrīkst lietot valproāta lietošanu nedrīkst uzsākt meitenēm, izņemot gadījumus, kad citi ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai nepanesami.** ~~izņemot gadījumus, kad nav piemērotu alternatīvu ārstēšanas līdzekļu.~~
- Ieteikumi zāļu parakstītājiem, ja valproāts tiek nozīmēts meitenēm, īpaši akcentēta nepieciešamība:
  - izskaidrot iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risku vecākiem/aprūpētājiem (un bērnam atkarībā no bērna vecuma);
  - izskaidrot meiteņu vecākiem/aprūpētājiem to, cik svarīgi ir sazināties ar speciālistu, tiklīdz valproātu lietojošai meitenei sākas menstruācijas;
  - vismaz vienreiz gadā atkārtoti novērtēt valproāta terapijas nepieciešamību un apsvērt alternatīvas ārstēšanas iespējas meitenēm, kurām sākušās menstruācijas;
  - darīt visu iespējamo, lai meitenēm pirms pieaugušā vecuma sasniegšanas tiktu lietota cita terapija.
- Valproāta lietošanu meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu drīkst sākt tikai tad, ja ir ievēroti valproāta grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (kas ir izklāstīti ZA).
- Nepieciešamība saprotami izskaidrot pacientam/aprūpētājiem valproāta radīto risku un pasākumus, kas (saskaņā ar valproāta GNP) jāveic, lai mazinātu šo risku visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras lieto valproātu, un pārliecinātos, ka šī informācija ir kārtīgi saprasta.
- Nepieciešamība izmantot un dokumentēt vienreiz gadā aizpildāmo riska apzināšanās veidlapu valproāta lietošanas uzsākšanas laikā un katrā ikgadējā vizītē, kurā speciālists izvērtē valproāta terapiju.

- Nepieciešamība izsniegt pacienta izglītojošos materiālus katrai **meitenei un** sievietei ar reproduktīvo potenciālu, kura lieto valproātu.
- Norādījumi par kontracepcijas metodēm (saskaņā ar ZA sniegtajiem ieteikumiem par kontracepciju).
- Ieteikumi par valproāta terapijas maiņu vai lietošanas pārtraukšanu.
- Ieteikumi par grūtniecības plānošanu.
- Ieteikumi, ja valproāts ir vienīgais piemērotais ārstēšanas līdzeklis pacientei, kurai ir iestājusies (vai tiek plānota) grūtniecība.
- *{Jāsaskaņo vietēji:}*  
<Saite uz konkrētu tīmekļa vietni, kurā tiešsaistē sniegta papildu informācija par valproāta lietošanu sievietēm ar reproduktīvo potenciālu.>

### **Galvenā VAS paredzētajā izglītojošā materiālā iekļaujamā informācija par dažādu VAS lomu**

- a) Valproāta lietošana ir jāuzsāk speciālistam.
- b) Zāļu parakstītājam pacientiem ir jāizsniedz pacientam paredzēts izglītojošs materiāls.
- c) Speciālistam, uzsākot valproāta terapiju un ikgadējās terapijas izvērtēšanas laikā, ir jāizmanto vienu reizi gadā aizpildāmā riska apzināšanās veidlapa.
- d) Pacienta kartīte ir jāizsniedz farmaceitiem.
- e) Izvēles iespēja valstīm, kuru aptiekās valproāts var būt pieejams izpaketā veidā: jāizvairās no valproāta izpakošanas un situācijās, kad no tā nav iespējams izvairīties, vienmēr jāizsniedz lietošanas instrukcijas kopija, pacienta kartīte un ārējā kastīte, ja tā ir pieejama.

Papildu informācija par VAS (tai skaitā visu iesaistīto VAS, piemēram, ģimenes ārstu, ginekologu, pediatru, vecmāšu, farmaceitu u.c.) lomu GNP īstenošanā un izglītojošie materiāli ir jāvērtē valsts līmenī, ņemot vērā veselības aprūpes sistēmu atšķirības konkrētās dalībvalstīs.

#### Vienu reizi gadā aizpildāmā riska apzināšanās veidlapa

Vienu reizi gadā aizpildāmā riska apzināšanās veidlapa ir jāizmanto un jādokumentē, uzsākot terapiju, un katrā ikgadējā vizītē, kuras laikā speciālists pārskata ārstēšanu. Spēkā joprojām ir pamatversija, kura apstiprināta 2018. gadā saskaņā ar 31. pantu veiktās kopienas vērtējumprocedūras noslēgumā.

#### Pacienta kartīte

Pacienta kartīte ir piestiprināta ārējai kastītei, lai kalpotu par atgādinājumu jautājumiem, kas farmaceitam jāpārrunā ar pacientu zāļu izsniegšanas laikā. Spēkā joprojām ir pamatversija, kura apstiprināta 2018. gadā saskaņā ar 31. pantu veiktās kopienas vērtējumprocedūras noslēgumā.

- Reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) pēc saskaņošanas ar VKI katrā ES DV ir jāizplata VAS izglītojošā materiāla pārskatītās versijas, pārskatītais pacientu izglītojošais materiāls un neizmainītā vienu reizi gadā aizpildāmā riska apzināšanās veidlapa. Šiem materiāliem ieteicams pievienot pavadvēstuli, kurā akcentēts šādu pārskatītu materiālu izplatīšanas iemesls.
- Lai veicinātu pieejamību un informētību par valproāta un tam radniecīgo aktīvo vielu papildu RMP un GNP katrā ES DV, reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jānodrošina viegla piekļuve IM digitālajām/elektroniskajām versijām vietējā valodā, iekļaujot un neiekļaujot QR kodu iepakojuma materiālā un/vai lietošanas instrukcijā, t.i., nodrošinot meklēšanu tiešsaistē uzticamās tīmekļa vietnēs, ko izmanto pacienti, kuri meklē informāciju par zālēm.

### **Riska pārvaldības plāns**

Pēc šīs PASS procedūras pabeigšanas reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jāiesniedz atjaunināts riska pārvaldības plāns (RPP), lai risinātu šādus uzdevumus:

- RPP kā 3. kategorijas informācija ir jāiekļauj kvalitatīvs pētījums, lai pētītu
  - šķēršļus un iemeslus, kādēļ noteikti RPP iekļautie pasākumi ne vienmēr tiek īstenoti klīniskajā praksē;
  - veidus, kuriem VAS un pacienti dod priekšroku, lai saņemtu informāciju par GNP.

Šī RPV atjaunināšana jāveic atsevišķā procedūrā.



#### **IV pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	30/10/2023
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	28/12/2023