

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de Evaluare PRAC pentru raportul final non-intervențional pentru studiul de siguranță post-autorizare (PASS) impus pentru medicamentul(ele) care conțin substanța activă valproat și cu privire la raportul final PASS, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere raportul de evaluare PRAC privind raportul final PASS impus (sondaje în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății [PDS] și pacienților) care investighează eficacitatea măsurilor de minimizare a riscului (MMR) implementate după procedura de Arbitraj în baza Articolului 31, finalizată în 2018, pentru medicamentul(ele) care conține valproat și substanțele active înrudite, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele.

Succesul general al eficacității măsurilor de minimizare a riscurilor (MMR), de rutină și suplimentare, inclusiv implementarea programului de prevenire a sarcinii (PPS), a fost evaluat utilizând trei dimensiuni: conștientizare, cunoștințe și comportament.

Deși rata de răspuns atât pentru PDS, cât și pentru pacienți a fost foarte scăzută, și ratele de succes predefinite pentru oricare dintre cele trei dimensiuni selectate nu au fost atinse (nici pentru PDS sau pacienți), PRAC a concluzionat că totuși, în urma acestor rezultate, ar putea fi identificate arii de succes și arii de mai puțin succes, și că s-a observat o variație a nivelului de conștientizare, a cunoștințelor și a comportamentului autoraportat în urma implementării PPS și a MMR suplimentar. Cel mai important, cunoștințele privind contraindicația în timpul sarcinii și în cazul femeilor cu potențial fertil (FPF), pentru diferite indicații ale valproatului, nu au fost suficiente. În continuare, pentru unele dintre condițiile de prescriere, în ciuda cunoștințelor suficiente, PRAC a observat un număr remarcabil de medici prescriptori care au raportat că vor prescrie valproat nu în acord cu PPS, de ex. la copiii de sex feminin și la femeile cu potențial fertil (FPF), chiar dacă sunt disponibile opțiuni alternative de tratament, sau la unele dintre femeile cu potențial fertil (FPF) care nu utilizează metode contraceptive eficiente. Mai mult, medicii prescriptori au raportat că nu vor efectua întotdeauna teste de sarcină (de exemplu, înainte de începerea tratamentului și repetate, după cum este necesar, în timpul tratamentului), iar materialele educaționale (ME) nu au ajuns întotdeauna la audiența vizată sau nu au fost întotdeauna utilizate (de exemplu formularul de luare la cunoștință a riscurilor - FALCR); ghidul pacientei, descris ca foarte cuprinzător, dar cu text greu și dificil de citit. Pacienții au raportat, de asemenea, că preferă să citească cardul pacientei.

De asemenea, au fost luate în considerare și rezultatele intermediare disponibile ale studiului de utilizare a medicamentului de către consorțiul DAPP (DUS) și rezultatele finale ale studiului EUPAS31001, care arată că sarcinile continuă să apară la FPF care utilizează medicamente care conțin valproat și substanțe active înrudite, în pofida implementării măsurilor (noi) de reducere la minimum a riscurilor (MMR), convenite în cadrul procedurii de Arbitraj în baza Articolului 31 din 2018. În plus, PRAC a luat în considerare opiniile și sugestiile reprezentanților organizațiilor PDS, a societăților academice și a reprezentanților pacienților și îngrijitorilor care au participat la întâlnirea (virtuală) a părților interesate din februarie 2023.

PRAC a concluzionat că ghidurile pentru pacienți și PDS, convenite în acord cu procedura de Arbitraj din 2018, trebuie să fie revizuite, pentru a îmbunătăți și mai mult cunoștințele privind riscurile legate de valproat, teratogenitate și tulburări de neurodezvoltare, precum și respectarea condițiilor de prescriere și a PPS.

Mai mult, luând în considerare în mod specific deficiența de cunoștințe în rândul psihiatrilor, așa cum este observată în sondajul PDS, și confuzia în rândul medicilor de familie (MF) cu privire la contraindicația pentru utilizare în timpul sarcinii, așa cum este observată în literatura de specialitate, la începutul secțiunii 4.6 din RCP trebuie adăugată o prezentare a contraindicației în casetă, utilizând puncte marcatore, pentru a evidenția diferitele contraindicații pentru fiecare indicație.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului privind medicamentul(ele) care conțin substanța activă valproat și vizate de raportul final PASS, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentului(elor) menționate mai sus este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse ale informațiilor privind medicamentul.

CMDh ajunge la concluzia că trebuie să fie modificată autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a medicamentelor vizate de prezentul raport final PASS.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

- Secțiunea 4.6

Sarcina

Tratamentul epilepsiei

- **Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat**
- **Valproatul este contraindicat la femeile cu potențial fertil dacă nu sunt îndeplinite condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4)**

Tratamentul tulburării bipolare

- **Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii**
- **Valproatul este contraindicat la femeile cu potențial fertil dacă nu sunt îndeplinite condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4)**

~~Valproatul este contraindicat pentru tratamentul tulburării bipolare în timpul sarcinii. Valproatul este contraindicat pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii, cu excepția situației în care nu există o alternativă potrivită de tratament pentru epilepsie. Utilizarea valproatului este contraindicată la femeile cu potențial fertil dacă nu sunt îndeplinite condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4).~~

Anexa III

Condițiile autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Modificări care trebuie aduse condițiilor din autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a(le) medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) substanța activă valproat vizat(e) de raportul non-intervențional final impus PASS

Deținătorul(ii) autorizației de punere pe piață va modifica următoarea condiție(condiții) (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Măsuri suplimentare de minimizare a riscului

- Ca parte a programului de prevenire a sarcinii (PPS), următoarele măsuri educaționale pentru valproat și produsele care conțin substanțe active înrudite au fost convenite în cadrul procedurii de Arbitraj în baza Articolul 31, finalizată în 2018: ghidul PDS, ghidul pacientei, formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor (FALCR), cardul pacientei, avertismentul vizual pe ambalajul secundar. Se recomandă următoarele modificări ale măsurilor educaționale:

Ghidul pacientei

O "versiune de bază" revizuită a ghidului pacientei este agreată de PRAC. Versiunea finală revizuită a ghidului pacientei trebuie să fie implementată în fiecare stat membru al UE (SM) de comun acord cu autoritatea națională competentă (ANC).

Ghidul PDS

O "versiune de bază" nouă a ghidului PDS este agreată de PRAC. Versiunea finală a ghidului revizuit PDS trebuie să fie implementată în fiecare SM din UE în acord cu ANC.

Următoarele modificări ale elementelor cheie ale ghidului PDS sunt recomandate pentru a corecta neconcordanțele cu RCP-ul aprobat în conformitate cu procedura de Arbitraj în baza Articolului 31, finalizată în 2018 (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~):

Elemente cheie care trebuie abordate în ghidul PDS

- Ghidul PDS trebuie să reflecte toate condițiile programului de prevenire a sarcinii (PPS), așa cum sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).
- Trebuie să se precizeze rolul diferiților PDS pentru implementarea PPS și a materialelor educaționale destinate pacienților (așa cum este subliniat mai jos).
- Informații privind malformațiile congenitale și tulburările de dezvoltare, inclusiv magnitudinea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat in utero.
- Valproatul **nu trebuie utilizat** inițial la copii de sex feminin, **cu excepția cazului în care alte tratamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate** ~~numai dacă nu există un tratament alternativ adecvat.~~
- Recomandări pentru medicii prescriptori atunci când valproatul este prescris copiilor de sex feminin, în special necesitatea de a:
 - explica riscurile de malformații congenitale și tulburări de neurodezvoltare părinților/îngrijitorilor (și copiilor, în funcție de vârsta lor)
 - explica părinților/îngrijitorilor copiilor de sex feminin importanța contactării specialistului imediat ce un copil de sex feminin care utilizează valproat are menarhă
 - reevalua necesitatea tratamentului cu valproat cel puțin anual și a lua în considerare opțiuni alternative de tratament la copiii de sex feminin care au avut menarhă
 - depune eforturi pentru trecerea la un tratament alternativ a copiilor de sex feminin, înainte ca aceștia să ajungă la vârsta adultă.

- Valproatul poate fi inițiat la fetele și femeile cu potențial fertil numai dacă sunt îndeplinite condițiile programului de prevenire a sarcinii cu valproat (așa cum sunt prezentate în RCP).
- Necesitatea de a explica în mod clar pacientei/îngrijitorilor riscurile valproatului și acțiunile necesare (în conformitate cu PPS pentru valproat) pentru a reduce la minimum aceste riscuri pentru toate FPF care utilizează valproat și pentru a se asigura că informațiile sunt bine înțelese.
- Necesitatea de a utiliza și de a documenta formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, la inițierea și în timpul fiecărei revizuii anuale a tratamentului cu valproat de către un specialist.
- Necesitatea de a oferi instrumente educaționale pentru paciente **fiecărei fete și** FPF care utilizează valproat.
- Îndrumări privind metodele de contracepție (în conformitate cu recomandările RCP privind contracepția).
- Recomandări privind schimbarea sau întreruperea tratamentului cu valproat.
- Recomandări privind planificarea sarcinii.
- Recomandări dacă valproatul este singurul tratament adecvat pentru o pacientă care este (intenționează să rămână) însărcinată.
- *{A se conveni la nivel național:}*
 - < Un link către site-ul web dedicat, care să indice pacientelor unde pot fi găsite informații online suplimentare despre utilizarea valproatului la FPF.>

Informații cheie care trebuie incluse pentru rolul diferiților PDS în ghidul PDS

- Valproatul trebuie inițiat de către un specialist
- Ghidul pacientei trebuie să fie furnizat pacientelor de către medicul prescriptor
- Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor trebuie utilizat de către specialist la inițierea tratamentului cu valproat și în timpul evaluărilor anuale ale tratamentului
- Cardul pacientei trebuie să fie furnizat de către farmaciști
- Opțional pentru țările în care cutiile cu valproat pot fi deschise în farmacii: evitați deschiderea cutiilor cu valproat, și, în situațiile în care acest lucru nu poate fi evitat, furnizați întotdeauna o copie a prospectului, a cardului pacientei și a ambalajului secundar (cutie), dacă este disponibil.

Detaliile suplimentare privind rolul PDS (inclusiv al tuturor PDS relevanți, cum sunt medicii de familie, ginecologii, pediatrii, moașele, farmaciștii, etc.) în punerea în aplicare a PPP și a materialelor educaționale trebui să fie evaluate la nivel național, ținând seama de diferențele dintre sistemele de asistență medicală din fiecare Stat Membru.

Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor (FALCR)

FALCR trebuie utilizat și documentat la inițierea și la fiecare revizuire anuală a tratamentului de către un specialist. Versiunea de bază convenită prin procedura de Arbitraj în baza Articolului 31, încheiată în 2018, rămâne valabilă.

Cardul pacientei

Cardul pacientei este atașat la ambalajul secundar (cutie din carton) pentru a servi drept reminder pentru discuția dintre farmacist și pacientă în momentul eliberării produsului. Versiunea de bază convenită odată cu procedura de Arbitraj în baza Articolului 31, încheiată în 2018, rămâne valabilă.

- DAPP trebuie să distribuie versiunile revizuite ale ghidului PDS, ale ghidului revizuit pentru pacientă și ale FALCR nerevizuit în fiecare SM din UE, în acord cu ANC. Se recomandă, de asemenea, includerea unei scrisori de însoțire împreună cu aceste materiale pentru a evidenția motivul distribuirii materialelor revizuite.
- Pentru a promova accesul și conștientizarea cu privire la MMR și PPS suplimentare pentru valproat și substanțele active înrudite, în fiecare stat membru al UE, DAPP trebuie să asigure accesul ușor la versiunile digitale/electronice ale ME în limba locală, cu și fără un cod de răspuns rapid (QR) inclus în materialul de ambalare și/sau în prospect, adică prin intermediul căutării online pe pagini web de încredere, utilizate de pacientele care caută informații despre medicamente.

Planul de management al riscului

În plus, DAPP trebuie să depună un plan actualizat de management al riscului (PMR) după finalizarea acestei proceduri PASS pentru a aborda următoarele:

- Un studiu calitativ trebuie inclus în PMR de categoria 3, pentru a putea investiga
 - barierele și motivele pentru care anumite măsuri care fac parte din PPS nu sunt întotdeauna respectate în practica clinică;
 - modalitățile preferate de către PDS și paciente pentru a primi informații despre PPS.

Prin urmare, această actualizare a PMR trebuie făcută printr-o procedură separată.

Anexa IV

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din Septembrie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	30 Octombrie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către Statele Membre (depunerea variației de către Deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 Decembrie 2023