

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o záverečnej správe neintervenčnej vyžiadanej štúdie o bezpečnosti po registrácii lieku (PASS) pre liek (lieky) obsahujúci (obsahujúce) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa štúdie PASS, sú vedecké závery nasledovné:

Po zohľadnení hodnotiacej správy PRAC týkajúcej sa záverečnej správy vyžiadanej PASS (prieskumy medzi zdravotníckymi pracovníkmi [HCP, *health care professionals*] a pacientmi), v ktorej sa skúmala účinnosť opatrení na minimalizáciu rizika (RMM, *risk minimisation measures*) vykonaných po referale podľa Článku 31 ukončenom v roku 2018 pre liek (lieky) s obsahom valproátu a príbuzných liečiv, sú vedecké závery výboru PRAC nasledovné.

Celková úspešnosť účinnosti rutinných aj nadstavbových opatrení (RMM) vrátane implementácie PPP sa hodnotila pomocou troch aspektov: informovanosť, vedomosti a správanie. I napriek tomu, že miera odpovede zdravotníckych pracovníkov aj pacientov bola veľmi nízka a vopred definované miery úspešnosti sa pre žiaden z vybraných troch aspektov nedosiahli (ani u zdravotníckych pracovníkov, ani u pacientov), výbor PRAC dospel k záveru, že z týchto výsledkov možno i napriek tomu identifikovať úspešné a menej úspešné oblasti a že po implementácii PPP a nadstavbových opatrení na minimalizáciu rizika sa pozorovali rozdiely v úrovni informovanosti, vedomostiach a správaní, ktoré sami uviedli. Najdôležitejšie je, že vedomosti týkajúce sa kontraindikácie počas tehotenstva a žien vo fertilnom veku (WCBP, *women of child bearing potential*) pre rôzne indikácie valproátu neboli dostatočné. Ďalej, výbor PRAC pre určité podmienky predpisovania lieku zaznamenal, že i napriek dostatočným vedomostiam, významný počet predpisujúcich lekárov uviedlo, že budú predpisovať valproát, v nesúlade s požiadavkami PPP, napr. dievčatám a ženám vo fertilnom veku, aj keď sú dostupné alternatívne možnosti liečby, alebo niektorým ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Okrem toho predpisujúci lekári uviedli, že nie vždy vykonali tehotenský test (t. j. pred začatím liečby a podľa potreby, opakovane počas liečby) a edukačné materiály (EM, *educational material*) sa nie vždy dostali k cieľovej skupine alebo neboli vždy použité (t. j. ARAF - Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky); informačná príručka pre pacientku, je opísaná ako veľmi obsiahla, no text je náročný a ťažko čitateľný. Pacienti tiež uviedli, že radšej uprednostňujú čítanie karty pre pacientku.

Zohľadnené boli tiež dostupné priebežné výsledky štúdie o používaní liekov (DUS, *drug utilisation study*) vykonanej konzorciom držiteľov rozhodnutia o registrácii a finálne výsledky štúdie EUPAS31001, ktoré ukazujú, že tehotenstvá sa naďalej vyskytujú u žien vo fertilnom veku, ktoré užívajú lieky obsahujúce valproát a príbuzné liečivá, napriek implementácii (nových) opatrení na minimalizáciu rizika (RMM, *Risk minimisation measures*) dohodnutých v rámci referralu podľa Článku 31 z roku 2018. Výbor PRAC okrem toho posúdil názory a návrhy zástupcov organizácií zdravotníckych pracovníkov, vedeckých spoločností a zástupcov pacientov a opatrovateľov, ktorí sa zúčastnili na (virtuálnom) stretnutí zainteresovaných strán, ktoré sa konalo vo februári 2023.

Výbor PRAC dospel k záveru, že príručky pre pacienta a zdravotníckych pracovníkov dohodnuté v rámci referralu v roku 2018 sa majú prepracovať, aby sa ďalej zlepšili vedomosti o rizikách valproátu, teratogenite a neurovývojových poruchách a dodržiavaní podmienok predpisovania liekov a PPP.

Okrem toho, konkrétne s ohľadom na nedostatok vedomostí u psychiatrov, ako sa zistilo v prieskume u zdravotníckych pracovníkov, a nejasnosti u všeobecných lekárov (GP, *general practitioner*) ohľadom kontraindikácie použitia počas tehotenstva, ako sa zistilo v literatúre, sa majú do hornej časti 4.6 SPC doplniť kontraindikácie vo forme rámčeka, pomocou odrážok na zdôraznenie rôznych kontraindikácií pre jednotlivé indikácie.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh, *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov výsledkov štúdie lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa zo štúdie PASS, je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika uvedeného lieku (liekov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka táto záverečná správa zo štúdie PASS, má (majú) byť zmenené.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.6

Gravidita

Liečba epilepsie

- **Valproát je kontraindikovaný počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba**
- **Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).**

Liečba bipolárnej poruchy

- **Valproát je kontraindikovaný počas tehotenstva**
- **Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).**

~~Valproát je kontraindikovaný ako liečba bipolárnej poruchy počas tehotenstva. Valproát je kontraindikovaný na liečbu epilepsie počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná alternatívna liečba epilepsie. Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).~~

Príloha III

Podmienky rozhodnutia o registrácii (registráciách)

Zmeny, ktoré sa majú vykonať v podmienkach rozhodnutia o registrácii (registráciách) lieku (liekov) s obsahom liečiva valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa z vyžadanej neintervenečnej štúdie PASS

Držiteľ (Držitelia) rozhodnutia o registrácii zmien (zmenia) nasledovnú podmienku (nasledovné podmienky) (nový text je **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

- V rámci programu prevencie tehotenstva (PPP) boli počas referralu podľa Článku 31 ukončenom v roku 2018 pre lieky s obsahom valproátu a príbuzných liečiv dohodnuté nasledovné edukačné opatrenia: príručka pre zdravotníckych pracovníkov, informačná príručka pre pacientku, formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky (ARAF, *annual risk acknowledgement form*), karta pre pacientku, vizuálne upozornenie na vonkajšom obale. Odporúčajú sa nasledovné zmeny edukačných opatrení:

Informačná príručka pre pacientku

Revidovaná „základná verzia“ príručky pre pacientku je schválená výborom PRAC. Finálna verzia revidovanej príručky pre pacientku sa má implementovať v každom členskom štáte EÚ (MS, *Member State*) po dohode s príslušným štátnym orgánom (NCA, *national competent authority*).

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Nová „základná verzia“ príručky pre zdravotníckych pracovníkov je schválená výborom PRAC. Finálna verzia revidovanej príručky pre zdravotníckych pracovníkov sa má implementovať v každom členskom štáte EÚ po dohode s príslušným štátnym orgánom.

Odporúčajú sa upraviť nezrovnalosti so súhrnom charakteristických vlastností lieku schválenom v rámci referralu podľa Článku 31 ukončenom v roku 2018, konkrétne nasledovné zmeny kľúčových prvkov v príručke pre zdravotníckych pracovníkov (nový text je **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~):

Kľúčové prvky, ktoré je potrebné zahrnúť do príručky pre zdravotníckych pracovníkov

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať všetky podmienky programu prevencie tehotenstva (PPP), ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Má špecifikovať úlohu rôznych zdravotníckych pracovníkov pri implementácii PPP a edukačných materiáloch určených pre pacientky (ako je uvedené nižšie).
- Informácie o vrodených malformáciách a vývojových poruchách vrátane rozsahu týchto rizík u detí vystavených valproátu *in utero*.
- Valproát **sa nemá používať** začať používať u dievčat, **pokiaľ sú iné liečby účinné alebo sú tolerované**, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba.
- Odporúčania pre lekárov, ktoré sa predovšetkým vyžadujú pri predpisovaní valproátu dievčatám:
 - vysvetlíť rodičom/opatrovateľom (a dievčatám v závislosti od veku) riziká vrodených malformácií a neurovývojových porúch
 - vysvetlíť rodičom/opatrovateľom dievčat, že je dôležité kontaktovať odborného lekára, ak má dievča užívajúce valproát menštruáciu

- prehodnotiť potrebu liečby valproátom aspoň raz ročne a zváženie alternatívnych možností liečby u dievčat, ktoré dostali menštruáciu
- vynaložiť úsilie na prestavenie liečby na alternatívnu liečbu u dievčat pred dosiahnutím dospelosti.
- Liečba valproátom sa môže začať u dievčat a žien vo fertilmom veku len vtedy, ak sú splnené podmienky programu prevencie tehotenstva pri používaní valproátu (ako je uvedené v SPC).
- Potreba jasne vysvetliť pacientke/opatrovateľom riziká valproátu a požadované opatrenia (v súlade s PPP pri užívaní valproátu) na minimalizáciu týchto rizík u všetkých žien vo fertilmom veku užívajúcich valproát a zabezpečiť správne pochopenie informácií.
- Potreba použitia a zdokumentovania formulára na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky na začiatku a počas každého ročného hodnotenia liečby valproátom odborným lekárom.
- Potreba poskytnúť edukačné nástroje pre pacientku pre každé **dievča a** ženu vo fertilmom veku pri užívaní valproátu.
- Usmernenie o metódach antikoncepcie (v súlade s odporúčaniami v SPC o antikoncepcii).
- Odporúčania týkajúce sa prestavenia liečby alebo ukončenia liečby valproátom.
- Odporúčania týkajúce sa plánovania tehotenstva.
- Odporúčania, ak je valproát jedinou vhodnou liečbou pre pacientku, ktorá je tehotná (plánuje tehotenstvo).
- *{Bude dohodnuté na národnej úrovni:}*
<Odkaz na vyhradenú webovú stránku, určenú pacientkam, kde možno nájsť ďalšie online informácie o použití valproátu u žien vo fertilmom veku.>

Kľúčové informácie, ktoré je potrebné definovať pre úlohu rôznych zdravotníckych pracovníkov v príručke pre zdravotníckych pracovníkov

- a. Liečbu valproátom má začať iba odborný lekár
- b. Príručku pre pacientku má pacientkam poskytnúť predpisujúci lekár
- c. Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky má použiť odborný lekár na začiatku liečby valproátom a počas každoročného hodnotenia liečby
- d. Kartu pre pacientku majú poskytnúť lekárnici
- e. Dobrovoľné pre krajiny, kde sa valproát môže rozbaľiť v lekárnach: Vyhnite sa rozbaľovaniu valproátu a v situáciách, keď tomu nemožno zabrániť, vždy poskytnite kópiu písomnej informácie pre pacienta, kartu pre pacientku a vonkajšiu škatuľku, ak sú k dispozícii.

Dodatočné podrobnosti týkajúce sa úlohy zdravotníckych pracovníkov (vrátane všetkých relevantných zdravotníckych pracovníkov, ako sú praktickí lekári, gynekológovia, pediatri, pôrodné asistentky, lekárnici atď.) pri implementácii PPP a edukačných materiálov sa majú posúdiť na národnej úrovni s prihliadnutím na rozdiely v systémoch zdravotnej starostlivosti v jednotlivých členských štátoch.

Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky (ARAF, *Annual risk acknowledgement form*)

Odborný lekár má použiť a zdokumentovať ARAF na začiatku liečby a počas každoročného hodnotenia liečby. Základná verzia dohodnutá v rámci referralu podľa Článku 31 ukončenom v roku 2018 zostáva v platnosti.

Karta pre pacientku

Karta pre pacientku je pripojená k vonkajšej škatuľke, aby upozornila na potrebu diskusie medzi lekárnikom a pacientom v čase výdaja lieku. Základná verzia dohodnutá v rámci referralu podľa Článku 31 ukončenom v roku 2018 zostáva v platnosti.

- Držiteľ (Držitelia) rozhodnutia o registrácii majú distribuovať revidované verzie príručky pre zdravotníckych pracovníkov, revidovanú informačnú príručku pre pacientku a nezrevidovaný ARAF v každom členskom štáte EÚ po dohode s príslušným štátnym orgánom. K týmto materiálom sa odporúča priložiť aj sprievodný list, aby sa zdôraznil dôvod distribúcie takto upravených materiálov.
- Na podporu prístupu a informovanosti o valproáte a príbuzných liečivách, dodatočných RMM a PPP v každom členskom štáte EÚ, má (majú) držiteľ (držitelia) rozhodnutia o registrácii zabezpečiť jednoduchý prístup k digitálnym/elektronickým verziám edukačných materiálov v miestnom jazyku s QR kódom uvedenom na obale a/alebo v písomnej informácii pre používateľa alebo bez neho t. j. prostredníctvom online vyhľadávania na dôveryhodných webových stránkach, ktoré používajú pacienti, ktorí hľadajú informácie o liekoch.

Plán riadenia rizík

Okrem toho má (majú) držiteľ (držitelia) rozhodnutia o registrácii po ukončení tejto procedúry PASS predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík (RMP, *Risk management plan*) s cieľom doplniť nasledovné:

- Do RMP má byť zahrnutá kvalitatívna štúdia ako kategória 3, aby bolo možné preskúmať
 - bariéry a dôvody, prečo sa v klinickej praxi nie vždy dodržiavajú určité opatrenia v rámci PPP;
 - preferované spôsoby zdravotníckych pracovníkov a pacientov na získavanie informácií o PPP.

Táto aktualizácia RMP sa má zodpovedajúcim spôsobom vykonať v samostatnej procedúre.

Príloha IV

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh September 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	30. októbra 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	28. decembra 2023