

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o končnem poročilu naložene neintervencijske študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) o zdravilih, ki vsebujejo učinkovino valproat in jih zadeva končno poročilo PASS, so znanstveni zaključki naslednji:

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o končnem poročilu naložene PASS (anketa med zdravstvenimi delavci in bolniki) o uspešnosti ukrepov za zmanjševanje tveganj, uvedenih po zaključku postopka napotitve po členu 31 leta 2018 za zdravila, ki vsebujejo valproat ali sorodne učinkovine, so znanstveni sklepi odbora PRAC naslednji.

Splošna uspešnost rutinskih in dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj, vključno z uvedbo programa za preprečevanje nosečnosti (PPN), je bila ocenjena s tremi dimenzijami: ozaveščenostjo, znanjem in vedenjem. Delež odziva na anketo je bil zelo nizek tako med zdravstvenimi delavci kot med bolniki. Za nobeno od izbranih treh dimenzij niso bili (ne med zdravstvenimi delavci ne med bolniki) doseženi vnaprej določeni deleži uspeha. Odbor PRAC kljub temu meni, da je na podlagi dobljenih rezultatov mogoče prepoznati uspešna in manj uspešna področja ter da je po uvedbi PPN in dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj opazna sprememba ravni ozaveščenosti, znanja in samoporočnega vedenja. Najpomembnejša ugotovitev je, da znanje o kontraindikaciji za uporabo valproata med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi pri različnih indikacijah za valproat ni zadostno. Odbor PRAC poleg tega ugotavlja, da je pri nekaterih pogojih predpisovanja precejšnje število predpisovalcev – kljub zadostnemu znanju – poročalo, da bi valproat predpisali v nasprotju s PPN – na primer deklicam in ženskam v rodni dobi, tudi če so na voljo druge možnosti zdravljenja, ali nekaterim ženskam v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Poleg tega so predpisovalci poročali, da ne bi vedno izvedli testiranja nosečnosti (tj. pred začetkom zdravljenja in po potrebi ponovitve med zdravljenjem). Izkazalo se je tudi, da izobraževalno gradivo ni vedno doseglo ciljne publike ali ni bil vedno uporabljen letni obrazec o seznanitvi s tveganji. Vodnik za bolnike je bil opisan kot zelo izčrpen, a besedilo zahtevno in težko berljivo. Tudi bolniki so navedli, da raje preberejo kartico za bolnika.

Upoštevani so bili tudi vmesni rezultati konzorcijske študije imetnika dovoljenja za promet o uporabi zdravila ter končni rezultati študije EUPAS31001. Izkazalo se je, da še vedno prihaja do nosečnosti pri ženskah v rodni dobi, ki uporabljajo zdravila z valproatom ali sorodnimi učinkovinami, in sicer kljub uvedbi (novih) ukrepov za zmanjševanje tveganj (RMM), dogovorjenih v okviru postopka napotitve po členu 31 iz leta 2018. Poleg tega je odbor PRAC upošteval stališča in predloge predstavnikov organizacij zdravstvenih delavcev, strokovnih združenj ter predstavnikov bolnikov in skrbnikov, ki so se udeležili (virtualnega) srečanja deležnikov februarja 2023.

Odbor PRAC je sklenil, da je treba vodnik za bolnike in vodnik za zdravstvene delavce, ki sta bila dogovorjena v okviru arbitraže leta 2018, revidirati. Namen revizije je dodatno izboljšanje znanja o tveganjih valproata, njegovi teratogenosti in nevroloških razvojnih motnjah ter o upoštevanju pogojev predpisovanja in PPN.

Upoštevati je treba nezadostno znanje psihiatrov, ugotovljeno z anketo med zdravstvenimi delavci, in nejasnost med splošnimi zdravniki o kontraindikaciji za uporabo med nosečnostjo, ugotovljeno v literaturi. Zaradi tega je treba v povzetku glavnih značilnosti zdravila na začetku poglavja 4.6 dodati uokvirjeno navedbo kontraindikacij z uporabo alinej, da so poudarjene različne kontraindikacije za posamezne indikacije.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije zdravil, ki vsebujejo valproat in jih zadeva končno poročilo PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem teh zdravil nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki jih zadeva končno poročilo PASS.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila
(novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 4.6

Nosečnost

Zdravljenje epilepsije

- **Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran, razen če ni na voljo nobenega drugega ustreznega zdravila.**
- **Valproat je pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).**

Zdravljenje bipolarnе motnje

- **Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran.**
- **Valproat je pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).**

~~Valproat je kontraindiciran za zdravljenje bipolarnе motnje med nosečnostjo. Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran za zdravljenje epilepsije, razen če ni na voljo nobenega drugega primernega zdravila za zdravljenje epilepsije. Valproat je kontraindiciran pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).~~

Priloga III
Pogoji dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Spremembe, ki jih je treba narediti v pogojih dovoljenj(a) za promet z zdravili, ki vsebujejo učinkovino valproat in jih zadeva končno poročilo o zahtevani neintervencijski PASS študiji

Imetniki dovoljenj(a) za promet z zdravili bodo spremenili naslednje pogoje (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

- V okviru programa za preprečevanje nosečnosti (PPN) so bili v postopku napotitve po členu 31, zaključenem leta 2018, dogovorjeni naslednji izobraževalni ukrepi za zdravila, ki vsebujejo valproat ali sorodne učinkovine: vodnik za zdravstvene delavce, vodnik za bolnike, letni obrazec o seznanitvi s tveganji, kartica za bolnika, vizualni opomnik na zunanji ovojnini. Priporočene so naslednje spremembe izobraževalnih ukrepov:

Vodnik za bolnike

Z odborom PRAC je dogovorjena posodobljena "osnovna verzija" vodnika za bolnike. Končno različico posodobljenega vodnika za bolnike je treba v vsaki državi članici EU implementirati v dogovoru s pristojnim nacionalnim organom.

Vodnik za zdravstvene delavce

Z odborom PRAC je dogovorjena nova "osnovna verzija" vodnika za zdravstvene delavce. Končno različico posodobljenega vodnika za zdravstvene delavce je treba v vsaki državi članici EU implementirati v dogovoru s pristojnim nacionalnim organom.

Priporočene so naslednje spremembe ključnih elementov vodnika za zdravstvene delavce, namenjene odpravi neskladij s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, odobrenim v postopku napotitve po členu 31, zaključenem leta 2018 (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Ključni elementi, ki jih mora obravnavati vodnik za zdravstvene delavce

- Vodnik za zdravstvene delavce mora odražati vse pogoje programa za preprečevanje nosečnosti (PPN), kot so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
- Opredeliti je treba vlogo različnih zdravstvenih delavcev pri izvajanju PPN in zagotoviti bolnikom namenjeno izobraževalno gradivo (kot je opisano spodaj).
- Informacije o prirojelih malformacijah in razvojnih motnjah, vključno z obsežnostjo teh tveganj za otroke, izpostavljene valproatu *in utero*.
- Valproata **se ne sme uporabljati** pri deklicah, **razen če druga zdravljenja niso učinkovita ali jih deklica ne prenaša**, ~~ustreznega drugega zdravljenja pa ni~~.
- Priporočila za zdravnike, ki predpisujejo valproat deklicam:
 - Staršem ali skrbnikom (in otroku, odvisno od starosti) je treba pojasniti tveganja za prirojene malformacije in nevrološke razvojne motnje
 - Staršem ali skrbnikom deklic je treba pojasniti, kako pomemben je posvet s specialistom, ko deklica, ki uporablja valproat, dobi menarho
 - Vsaj enkrat na leto je treba ponovno oceniti potrebo po zdravljenju z valproatom, pri deklicah, ki so dobile menarho, pa je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja

- Pri deklicah si je treba prizadevati za prehod na drugo zdravljenje, preden dosežejo odraslo dobo.
- Valproat je deklicam in ženskam v rodni dobi dovoljeno uvesti le, če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (kot je opisano v povzetku glavnih značilnosti zdravila).
- Bolnikom/skrbnikom je treba jasno razložiti tveganja valproata in potrebno ukrepanje (v skladu s PPN), da bi zmanjšali ta tveganja pri vseh ženskah v rodni dobi, ki uporabljajo valproat. Poskrbeti je treba, da te informacije dobro razumejo.
- Potreba po uporabi in shranjevanju letnega obrazca o seznanitvi s tveganji ob uvedbi zdravljenja in na vsakem letnem pregledu zdravljenja z valproatom, ki ga opravi specialist.
- Potreba po zagotovitvi izobraževalnih gradiv za bolnike vsem **deklicam in** ženskam v rodni dobi, ki uporabljajo valproat.
- Smernice o metodah kontracepcije (v skladu s priporočili o kontracepciji v povzetku glavnih značilnosti zdravila).
- Priporočila o zamenjavi ali prenehanju zdravljenja z valproatom.
- Priporočila o načrtovanju nosečnosti.
- Priporočila za primer, da je valproat edino primerno zdravilo za bolnico, ki namerava zanositi ali je noseča.
- *{Mora biti dogovorjeno na nacionalni ravni:}*
 - <Povezava do namenske spletne strani, kjer bolniki izvedo, kje na spletu so na voljo dodatne informacije o uporabi valproata pri ženskah v rodni dobi.>

Ključne informacije, ki jih je treba vključiti v vodnik za zdravstvene delavce o vlogi različnih zdravstvenih delavcev

- a. Valproat mora uvesti specialist.
- b. Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora bolniku izročiti vodnik za bolnike.
- c. Letni obrazec o seznanitvi s tveganji mora uporabiti specialist ob uvedbi zdravljenja z valproatom in na letnih pregledih zdravljenja.
- d. Farmacevt mora bolniku izročiti kartico za bolnika.
- e. Izbirno za države, kjer se valproat lahko razpakira v lekarnah: Izogibajte se razpakiranju valproata. Če se razpakiranju ni mogoče izogniti, vedno izročite kopijo navodila za uporabo, kartice za bolnika in zunanje škatle, če je na voljo.

Dodatne podrobnosti o vlogi zdravstvenih delavcev (vključno z vsemi ustreznimi zdravstvenimi delavci, na primer splošnimi zdravniki, ginekologi, pediatri, babicami, farmacevti ...) pri izvajanju PPN in izobraževalna gradiva je treba oceniti na nacionalni ravni, upoštevaje razlike v zdravstvenih sistemih v posameznih državah članicah.

Letni obrazec o seznanitvi s tveganji

Letni obrazec o seznanitvi s tveganji je treba uporabiti in shraniti ob uvedbi zdravljenja in na vsakem letnem pregledu zdravljenja z valproatom, ki ga opravi specialist. Osnovna verzija, dogovorjena v okviru postopka napotitve po členu 31, zaključenem leta 2018, ostaja veljavna.

Kartica za bolnika

Kartica za bolnika je nameščena na zunanji škatli, tako da služi kot opomnik za pogovor med farmacevtom in bolnikom ob izdaji zdravila. Osnovna verzija, dogovorjena v okviru postopka napotitve po členu 31, zaključenem leta 2018, ostaja veljavna.

- Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo razdeliti posodobljeno različico vodnika za zdravstvene delavce, posodobljenega vodnika za bolnike in posodobljen letni obrazec o seznanitvi s tveganji v vsaki državi članici EU v dogovoru s pristojnim nacionalnim organom. Tem gradivom je priporočljivo priložiti spremni dopis, ki pojasnjuje razlog za razdeljevanje takšnih posodobljenih gradiv.
- Za spodbujanje dostopa do in ozaveščenosti o dodatnih ukrepih za zmanjševanje tveganj in PPN za valproat in sorodne učinkovine morajo v vsaki državi članici EU imetniki dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti enostaven dostop do digitalnih/elektronskih verzij izobraževalnih gradiv v lokalnem jeziku, bodisi s QR kodo, vključeno na ovojnicini in/ali navodilu za uporabo, bodisi brez nje, tj. s spletnim iskanjem na zaupanja vrednih spletnih straneh, ki jih uporabljajo bolniki za iskanje informacij o zdravilih.

Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Poleg tega morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom po zaključku tega postopka PASS predložiti posodobljen načrt za obvladovanje tveganj (RMP), da bi obravnavali naslednje:

- V RMP je treba kot vključiti kvalitativno študijo kategorije 3, da bi raziskali:
 - ovire in razloge, zakaj v klinični praksi niso vedno upoštevani nekateri ukrepi, ki so del PPN,
 - prednostne načine, na katere zdravstveni delavci in bolniki prejemajo informacije o PPN.

To posodobitev RMP je treba ustrezno izvesti v ločenem postopku.

Priloga IV

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	30. oktober 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	28. december 2023