

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy uložené neintervenci peregistrační studie bezpečnosti (PASS) pro léčivé přípravky obsahující léčivou látku valproát, kterých se týká závěrečná zpráva PASS, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po zvážení hodnotící zprávy výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy uložené studie PASS (průzkumy mezi zdravotnickými pracovníky [HCP] a pacienty) zkoumající účinnost opatření k minimalizaci rizik (RMM) implementovaných podle Článku 31 referralu pro léčivé přípravky obsahující valproát a příbuzné léčivé látky, ukončeného v roce 2018, byly přijaty tyto vědecké závěry výboru PRAC.

Celkový úspěch z hlediska účinnosti rutinních i dalších opatření (RMM), včetně implementace Programu prevence početí (PPP), byl hodnocen pomocí tří parametrů: informovanost, znalost a chování. Přestože míra odpovědi zdravotnických pracovníků i pacientů byla velmi nízká a nebylo dosaženo předem definované míry úspěšnosti pro kterýkoli ze tří vybraných parametrů (ani pro zdravotnické pracovníky, ani pro pacienty), výbor PRAC dospěl k závěru, že z těchto výsledků lze stále ještě identifikovat úspěšné a méně úspěšné oblasti a že po implementaci PPP a dalších opatření RMM byly pozorovány rozdíly v úrovni informovanosti, znalostí a vlastního chování. Nejdůležitější je, že znalosti o kontraindikaci během těhotenství a u žen ve fertilním věku v různých indikacích valproátu nebyly dostatečné. Dále u některých podmínek předepisování, navzdory dostatečným znalostem, výbor PRAC zaznamenal pozoruhodný počet předepisujících lékařů, kteří uvedli, že by valproát předepsali způsobem, který není v souladu s PPP, např. dívkám a ženám ve fertilním věku i v případě, že jsou k dispozici alternativní možnosti léčby, nebo ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Dále předepisující lékaři uvedli, že by ne vždy prováděli těhotenské testy (tj. před zahájením léčby a opakovaně, dle potřeby, během léčby) a edukační materiály (EM) se ne vždy dostaly k cílové skupině nebo nebyly vždy použity (tj. roční formulář potvrzující poučení o riziku (ARAF)); informační příručka pro pacientky byla popisovaná jako velmi komplexní, ale text jako těžký a obtížně čitelný. Pacienti také uvedli, že raději dávají přednost čtení karty pacienta.

Byly také zohledněny dostupné průběžné výsledky studie využití léčiv (DUS) konsorcia držitelů rozhodnutí o registraci a konečné výsledky studie EUPAS31001, které prokázaly, že u žen ve fertilním věku, které užívají léčivé přípravky obsahující valproát a příbuzné léčivé látky, k těhotenstvím dochází i nadále, a to navzdory implementaci (nových) opatření k minimalizaci rizik (RMM) odsouhlasených v rámci doporučení podle Článku 31 referralu z roku 2018. Kromě toho výbor PRAC zvážil názory a návrhy zástupců zdravotnických organizací, odborných společností a zástupců pacientů a pečovatелů, kteří se zúčastnili (virtuálního) setkání konaného v únoru 2023.

PRAC dospěl k závěru, že příručky pro pacienty a zdravotnické pracovníky dohodnuté při referralu v roce 2018 mají být revidovány, aby se dále zlepšily znalosti o rizicích valproátu, teratogenitě a neurovývojových poruchách, a dodržování podmínek předepisování a PPP.

Kromě toho, zejména s ohledem na nedostatek znalostí mezi psychiatry, jak bylo pozorováno v průzkumu mezi HCP, a na nejasnosti u praktických lékařů (PL) ohledně kontraindikace během těhotenství, jak je pozorováno v literatuře, má být do bodu 4.6 SmPC přidán rámeček s popisem různých kontraindikací podle indikace.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie léčivých přípravků obsahujících léčivou látku valproát, kterých se týká závěrečná zpráva PASS, zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik výše uvedených léčivých přípravků zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do závěrečné zprávy PASS.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Těhotenství

Léčba epilepsie

- **Valproát je kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná alternativní léčba.**
- **Valproát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).**

Léčba bipolární poruchy

- **Valproát je kontraindikován během těhotenství.**
- **Valproát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).**

Valproát je kontraindikován pro léčbu bipolární poruchy během těhotenství. Valproát je kontraindikován pro léčbu epilepsie během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba. Valproát je kontraindikován u žen v plodném věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

Příloha III

Podmínky rozhodnutí o registraci

Změny podmínek registrací léčivých přípravků obsahujících léčivou látku valproát dotčených konečnou zprávou uložené neintervenci PASS

Držitelé rozhodnutí o registraci změní následující podmínky (nový text **podtržený a tučným písmem**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~)

Další opatření k minimalizaci rizik

- V rámci Programu prevence početí (PPP) byla schválena následující edukační opatření týkající se přípravků obsahujících valproát a příbuzné léčivé látky podle Článku 31 referralu ukončeného v roce 2018: příručka pro HCP, informační příručka pro pacientky, roční formulář potvrzující poučení o riziku (ARAF), karta pacientky a vizuální připomínka na vnějším obalu. Doporučují se následující změny v edukačních opatřeních:

Informační příručka pro pacientky

PRAC souhlasí s revidovanou „základní verzí“ příručky pro pacientky. Konečná verze revidované příručky pro pacientky má být implementována v každém členském státě EU (MS) po dohodě s příslušnou národní autoritou (NCA).

Příručka pro HCP

PRAC souhlasí s novou „základní verzí“ příručky pro HCP. Konečná verze revidované příručky pro HCP má být implementována v každém členském státě EU po dohodě s příslušnou NCA.

Následující změny klíčových prvků edukačních materiálů pro HCP se doporučují k nápravě nesrovnalostí s SmPC schváleným podle Článku 31 referralu ukončeného v roce 2018 (nový text **podtržený a tučným písmem**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~):

Klíčové prvky, které je třeba řešit v edukačních materiálech pro HCP

- Edukační materiály pro HCP mají obsahovat všechny podmínky Programu prevence početí (PPP) uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).
- Má být zohledněna role různých HCP při implementaci PPP a poskytování edukačních materiálů pro pacienty (jak je uvedeno níže).
- Informace o vrozených malformacích a vývojových poruchách, včetně rozsahu těchto rizik pro děti vystavené valproátu in utero.
- Valproát **se smí používat** zahájen u dívek **pouze tehdy, pokud jiné způsoby léčby nejsou účinné nebo nejsou tolerovány** ~~pouze pokud neexistuje vhodná alternativní léčba.~~
- Doporučení pro předepisující lékaře, když je valproát předepisován dívkám, zejména pokud jde o potřebu:
 - o vysvětlit rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch rodičům/pečovatelům (a dívkám v závislosti na jejich věku)
 - o vysvětlit rodičům/pečovatelům dívek, jak je důležité kontaktovat specialistu, jakmile dívka užívající valproát má menarche
 - o alespoň jednou ročně přehodnotit potřebu léčby valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby u dívek, které již měly menarche
 - o snažit se převést dívky na alternativní léčbu, než dosáhnou dospělosti.
- Léčba valproátem může být zahájena u dívek a žen ve fertilním věku pouze v případě, že jsou splněny podmínky Programu prevence početí (jak je uvedeno v SmPC).

- Potřeba jasně vysvětlit pacientce/pečovateli rizika valproátu a požadovaná opatření (v souladu s PPP valproátu), aby se tato rizika minimalizovala pro všechny ženy ve fertilním věku užívající valproát a aby se zajistilo, že informace budou správně pochopeny.
- Potřeba používat a dokumentovat roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení a během každé roční kontroly léčby valproátem specialistou.
- Potřeba poskytovat edukační materiály pro pacientky každé **dívice a** ženě ve fertilním věku užívající valproát.
- Pokyny k antikoncepčním metodám (v souladu s doporučeními SmPC k antikoncepci).
- Doporučení pro změnu nebo ukončení podávání valproátu.
- Doporučení pro plánování těhotenství.
- Doporučení, zda je valproát jedinou vhodnou léčbou pro pacientky, které jsou těhotné (plánují otěhotnět).
- *{Bude dohodnuto na národní úrovni:}*

<Odkaz na vyhrazené webové stránky uvádějící pacientům, kde lze nalézt další online informace o použití valproátu u WCBP.>

Klíčové informace, které mají být zahrnuty v edukačních materiálech pro HCP pro různé role HCP

- a. Léčba valproátem má být zahájena specialistou.
- b. Předepisující lékař má pacientce poskytnout informační příručku pro pacientky.
- c. Každoroční formulář potvrzující poučení o riziku má specialista použít při zahájení léčby valproátem a během každoročních kontrol léčby.
- d. Kartu pacientky mají poskytnout lékárníci.
- e. Volitelné pro země, kde valproát může být rozbalen v lékárnách: Vyhněte se rozbalování valproátu a v situacích, kdy se tomu nelze vyhnout, vždy poskytněte kopii příbalové informace, kartu pacientky a krabičku, pokud je k dispozici.

Další podrobnosti týkající se role HCP (včetně všech příslušných HCP, jako jsou praktičtí lékaři, gynekologové, pediatři, porodní asistentky, farmaceuti atd.) při implementaci PPP a edukačních materiálů mají být hodnoceny na národní úrovni s přihlédnutím k rozdílům ve zdravotních systémech jednotlivých členských států.

Roční formulář potvrzující poučení o riziku (ARAF)

ARAF má být použit a zdokumentován při zahájení léčby a během každé roční kontroly léčby specialistou. Základní verze dohodnutá podle Článku 31 referralu uzavřeného v roce 2018 zůstává v platnosti.

Karta pacientky

Karta pacientky je připojena ke krabičce jako připomínka pro diskusi mezi lékárníkem a pacientkou v době vydání přípravku. Základní verze dohodnutá podle Článku 31 referralu uzavřeného v roce 2018 zůstává v platnosti.

- Držitel(é) rozhodnutí o registraci mají distribuovat revidovanou verzi příručky pro HCP, revidovanou informační příručku pro pacientky a nerevidovaný ARAF v každé členské zemi EU, a to po dohodě s NCA. Rovněž se doporučuje přiložit k těmto materiálům průvodní dopis, který zdůrazní důvod pro distribuci těchto revidovaných materiálů.

- Pro podporu přístupu a informovanosti o dalších RMM a PPP týkající se valproátu a příbuzných léčivých látek v každém členském státě EU má držitel (držitelé) zajistit snadný přístup k digitálním/elektronickým verzím EM v místním jazyce, s QR kódem obsaženým v obalovém materiálu a/nebo příbalové informaci, a bez něj, tj. prostřednictvím online vyhledávání na důvěryhodných webových stránkách používaných pacienty, kteří hledají informace o léčích.

Plán řízení rizik

Kromě toho držitel(é) rozhodnutí o registraci mají po dokončení této PASS procedury předložit aktualizovaný plán řízení rizik (RMP), který se bude zabývat následujícím:

- Kvalitativní studie má být zařazena do RMP jako kategorie 3, aby bylo možné zkoumat
 - o překážky a důvody, proč nejsou některá PPP opatření vždy v klinické praxi dodržována;
 - o preferované způsoby získávání informací o PPP ze strany HCP a pacientů.

Tato aktualizace RMP má být provedena odpovídajícím způsobem v samostatné proceduře.

Příloha IV
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	30/10/2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	28/12/2023