

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от изисканото неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения продукт(и), съдържащ(и) активното вещество валпроат и засегнат(и) от окончателния доклад от PASS, научните заключения са, както следва:

Като взе предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от изисканото PASS (проучвания сред медицински специалисти и пациенти), изследващи ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум, въведени след завършване на арбитражна процедура по член 31, през 2018 г. за лекарствен(и) продукт(и), съдържащ(и) валпроат и сходни активни вещества, научните заключения на PRAC са както следва.

Общият успех за ефективността както на рутинните, така и на допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум, включително прилагането на Програма за предпазване от бременност, е оценен посредством три измерения: осведоменост, познания и поведение. Въпреки че процентът на отговор от медицинските специалисти и от пациентите е бил много нисък и предварително определените проценти на успеваемост за нито едно от избраните три измерителя не са били достигнати (нито при медицинските специалисти, нито при пациентите), PRAC заключава, че все пак областите, при които е постигнат успех, и областите с по-малък успех могат да бъдат идентифицирани от тези резултати и че се наблюдава промяна в нивото на осведоменост, познания и самооценка на поведението след прилагането на Програмата за предпазване от бременност и допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум. Най-важното е, че познанията относно противопоказанието по време на бременност и при жени с детероден потенциал (women of child bearing potential, WCBP) за различните показания на валпроат не са достатъчни. След това, за някои от условията за предписване, въпреки достатъчното познание, PRAC установява значителен брой предписващи лекари, които съобщават, че биха предписали валпроат не в съответствие с програмата за Програмата за предпазване от бременност, напр. на деца от женски пол и WCBP, дори ако са налични алтернативни възможности за лечение, или на някои WCBP, които не използват ефективна контрацепция. Освен това предписващите лекари съобщават, че не винаги биха провеждали тест за бременност (т.е. преди започване на лечението и повторен, ако е необходимо, по време на лечението) и, че обучителните материали (ОМ) не винаги достигат до целевата група или не винаги се използват (напр. годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска (ARAF)); ръководството за пациента е описано като много изчерпателно, но текстът е тежък и труден за четене. Пациентите също съобщават, че предпочитат да четат картата на пациента.

Взети са също предвид налични междинни резултати от проучване за употреба на лекарството (drug utilisation study (DUS)) на консорциума на ППУ и окончателните резултати от проучването EUPAS31001, показващи, че продължава да настъпва бременност при WCBP, които употребяват лекарствени продукти, съдържащи валпроат и сходни активни вещества, въпреки прилагането на (новите) мерки за свеждане на риска до минимум, съгласувани в рамките на арбитражна процедура по член 31 от 2018 г. В допълнение PRAC разгледа мненията и предложенията на представители на организации на медицински специалисти, научни общества и представители на пациенти и лица, полагащи грижи за пациента, които са присъствали на (виртуална) среща на заинтересованите страни, проведена през февруари 2023 г.

PRAC заключава, че ръководствата за пациенти и медицински специалисти, съгласно арбитражна процедура от 2018 г., трябва да бъдат преразгледани, за да се повишат допълнително познанията относно рисковете от валпроат, тератогенността и нарушенията на неврологичното развитие, както и спазването на условията за предписване и Програмата за предпазване от бременност.

Освен това, като се има предвид конкретно липсата на знания сред психиатрите, както се наблюдава в проучването сред медицинските специалисти, и обръкването сред общопрактикуващите лекари (ОПЛ) по отношение на противопоказанието за употреба по време на бременност, както се наблюдава в литературата, трябва да се добави противопоказанието,

оградено в каре, в началото на точка 4.6 на КХП, като се използват подточки, за да подчертае различното противопоставяне за всяко показание.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащи активното вещество валпроат и засегнати от окончателния PASS доклад, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), описани по-горе е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, засегнати от този окончателен PASS доклад, трябва да бъде(ат) изменено(и).

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан))

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Бременност

Лечение на епилепсия

- **Валпроат е противопоказан по време на бременност, освен при липса на подходящо алтернативно лечение**
- **Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.3 и 4.4)**

Лечение на биполярно разстройство

- **Валпроат е противопоказан по време на бременност**
- **Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.3 и 4.4)**

Валпроат е противопоказан за лечение на биполярно разстройство по време на бременност. Валпроат е противопоказан за лечение на епилепсия по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение за епилепсия. Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.3 и 4.4)

Приложение III

Условия на разрешението(ята) за употреба

Изменения, които трябва да бъдат направени в условията на разрешението(ята) за употреба на лекарствен(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество валпроат, засегнати от окончателния PASS доклад .

Притежателят(ите) на разрешението за употреба променя(т) следното(ите) условие(я) (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е ~~задръжан~~)

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

- Като част от Програмата за предпазване от бременност следните обучителни мерки за валпроат и лекарствени продукти със сходни активни вещества, са съгласувани по арбитражна процедура по член 31, завършена през 2018 г.: ръководство за медицински специалисти, ръководство за пациента, годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска (ARAF), карта на пациента, визуално напомняне върху вторичната опаковка. Препоръчват се следните промени в обучителните мерки:

Ръководство за пациента

Ревизирана „основна версия“ на ръководството за пациента е съгласувана с PRAC. Окончателната версия на ревизираното ръководство за пациента трябва да бъде въведена във всяка държава-членка на ЕС, съгласувана с националния компетентен орган.

Ръководство за медицински специалисти

Нова „основна версия“ на ръководството за медицински специалисти е съгласувана с PRAC. Окончателната версия на ревизираното ръководство за медицински специалисти трябва да бъде въведена във всяка държава-членка на ЕС, съгласувана с националния компетентен орган.

Препоръчват се следните промени се препоръчват в основните елементи на Ръководството за медицински специалисти, за да се коригират несъответствията с КХП, одобрена след завършване на арбитражна процедура по член 31, през 2018 г. (новият текст е **подчертан и с удебелен**, изтритият текст е ~~задръжан~~):

Основни елементи, които трябва да бъдат посочени в Ръководството за медицински специалисти

- Ръководството за медицински специалисти трябва да отразява всички условия по Програмата за предпазване от бременност, както е посочено в кратката характеристика на продукта (КХП).
- Трябва да се представи ролята на различните медицински специалисти за прилагане на Програмата за предпазване от бременност и обучителни материали, насочени към пациентите (както е посочено по-долу).
- Информация за вродени малформации и нарушения в развитието, включително степента на тези рискове при деца, изложени на валпроат *in utero*.
- Валпроат **не трябва да се използва** ~~започва~~ при деца от женски пол **освен при неефективност и непоносимост към други** ~~само ако няма подходящо алтернативно лечение.~~
- Препоръки към предписващите лекари, когато валпроат се предписва на деца от женски пол, по-специално необходимостта:
 - да се обяснат рисковете от вродени малформации и нарушения на неврологичното развитие на родителя/лицата, полагащи грижи за пациента (и децата, в зависимост от тяхната възраст)

- да се обясни на родителите/лицата, полагащи грижи за деца от женски пол, колко е важно да се свържат със специалиста, след като дете от женски пол, използващо валпроат, получи менархе
 - да се преоценява необходимостта от терапия с валпроат поне веднъж годишно и да се обмислят алтернативни възможности за лечение при деца от женски пол, които са имали менархе
 - да се положат усилия да се насочат децата от женски пол към алтернативно лечение, преди да навършат пълнолетие.
- Валпроат може да се започне при момичета и жени с детероден потенциал само ако са изпълнени условията по Програмата за предпазване от бременност с валпроат (както е посочено в КХП).
 - Необходимостта да се обяснят ясно на пациента/лицата, полагащи грижи за пациента рисковете от валпроат и необходимите действия (в съответствие с Програмата за предпазване от бременност, свързана с употреба на валпроат), за да се сведат до минимум тези рискове за всички WCBP, използващи валпроат, и да се гарантира, че информацията е добре разбрана.
 - Необходимостта от използване и документиране на Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска (ARAF) при започване на лечението и по време на всяка годишна преоценка на лечението с валпроат от специалист.
 - Необходимостта да се предостави обучителен комплект за пациента на всяко **момиче и WCBP**, използващи валпроат.
 - Насоки за методите на контрацепция (в съответствие с препоръките в КХП за контрацепция).
 - Препоръки за смяна или спиране на валпроат.
 - Препоръки при планиране на бременност.
 - Препоръки, ако валпроат е единственото подходящо лечение за пациентка, която е бременна (планира да забременее).
 - *{Да се съгласува на национално ниво:}*
 <линк към предназначения уебсайт, който показва на пациентите къде може да бъде намерена допълнителна онлайн информация за употребата на валпроат при WCBP.>

Основна информация, която да бъде включена за ролята на различните медицински специалисти в Ръководството за медицинските специалисти

- a. Лечението с валпроат трябва да бъде започнато от специалист
- b. Ръководството за пациента трябва да бъде предоставено на пациентите от предписващия лекар
- c. Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска (ARAF) трябва да се използва от специалиста при започване на лечение с валпроат и по време на годишните преоценки на лечението
- d. Картата на пациента трябва да бъде предоставяна от фармацевтите
- e. Възможност за държави, в които опаковката на валпроат може да се отваря в аптеките: Избягвайте отварянето на опаковката на валпроат, а в ситуации, когато това не може да

се избегне, винаги предоставяйте копие от листовката, карта на пациента и вторичната опаковка, ако това е възможно.

Допълнителните подробности относно ролята на медицинските специалисти (включително всички съответни медицински специалисти като общопрактикуващи лекари, гинеколози, педиатри, акушерки, фармацевти и др.) при прилагането на Програмата за предпазване от бременност и обучителни материали, трябва да бъдат оценени на национално ниво, като се вземат предвид разликите в здравните системи в отделните държави-членки.

Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска (ARAF)

ARAF трябва да се използва и документираща при започване и по време на всяка годишна преоценка на лечението от специалист. Основната версия, съгласно арбитражна процедура по член 31, през 2018 г., остава валидна.

Карта на пациента

Картата на пациента е приложена към вторичната опаковка, за да напомня необходимостта от обсъждане между фармацевта и пациента по време на отпускане на продукта. Основната версия, съгласно арбитражна процедура по член 31, през 2018 г., остава валидна.

- ПРУ трябва да разпространи(ят) ревизираните версии на Ръководството за медицинските специалисти, ревизираното Ръководство за пациента и неревизирания ARAF във всяка държава-членка на ЕС, съгласувани с националните компетентни органи. Препоръчително е също да се включи придружително писмо към тези материали, за да подчертае причината за разпространението на такива ревизирани материали.
- За насърчаване на достъпа и осведомеността за валпроат и сходни активни вещества, допълнителните мерки за свеждане на риска по минимум и Програмата за предпазване от бременност, във всяка държава-членка на ЕС ПРУ трябва да осигури лесен достъп до цифрови/електронни версии на обучителни материали (ОМ) на местния език, със и без QR код, включен в опаковката и/или листовката, т.е. чрез онлайн търсене на достоверни уеб страници, които пациентите използват, когато търсят информация за лекарства.

План за управление на риска (ПУР)

В допълнение, ПРУ трябва да подаде актуализиран план за управление на риска (ПУР) след финализирането на тази PASS процедура, за да се посочи следното:

- Проучване категория 3 трябва да бъде включено в ПУР, за да се проучат:
 - пречките и причините, поради които мерките, определени като част от Програмата за предпазване от бременност, не винаги се спазват в клиничната практика;
 - предпочитаните начини от медицинските специалисти и пациентите да получават информация за Програмата за предпазване от бременност .

Това актуализиране на ПУР трябва да бъде направено в отделна процедура съответно.

Приложение IV

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2023, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	30 октомври 2023
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	28 декември 2023