

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet toimeainet valproaati sisaldava(te) ravimi(te) kavakohase mittesekkuva müügiloo saamise järgse ohutusuuringu lõpparuande kohta ja lähtudes müügiloo saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandest, on teaduslikud järeldused järgmised.

Olles kaalunud ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kavakohase müügiloo saamise järgse ohutusuuringu (tervishoiutöötajate ja patsientide seas läbi viidud küsitlused), milles uuriti pärast 2018. aastal lõpetatud artikli 31 kohast menetlust valproaati ja sellega seotud toimeaineid sisaldavate ravimpreparaatide suhtes rakendatud riskivähendamise meetmete efektiivsust, lõpparuande kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Nii rutiinsete kui ka täiendavate riskivähendamise meetmete üldist edukust, sh raseduse ennetusprogrammi rakendamise osas, hinnati kolme mõõdiku abil: teadlikkus, teadmised ja käitumine. Ehkki vastanute määr nii tervishoiutöötajate kui ka patsientide seas oli väga madal ning eelnevalt määratletud edukuse määrasid ei saavutatud ühegi puhul kolmest valitud mõõdikust (ei tervishoiutöötajate ega patsientide puhul), järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need tulemused võimaldasid siiski kindlaks teha edukad ja vähem edukad valdkonnad ning et pärast raseduse ennetusprogrammi ja täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist täheldati erinevusi teadlikkuse, teadmiste ja enese poolt raporteeritud käitumise tasemes. Kõige olulisem oli see, et teadmised selle kohta, et valproaat on raseduse ajal ja fertiilses eas naistel erinevate näidustuste puhul vastunäidustatud, ei olnud piisavad. Lisaks täheldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et vaatamata piisavatele teadmistele tuvastati mõnede seisundite puhul märkimisväärne osa ravimi väljakirjutajatest, kes enda väitel on valmis määrama valproaati patsientidele viisil, mis ei ole kooskõlas raseduse ennetusprogrammiga: nt tütarlastele ja rasestumisvõimelistele naistele ka juhul, kui olemas on alternatiivsed ravivõimalused, või mõnede rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Lisaks sellele vastasid ravimi väljakirjutajad, et nad ei tee patsiendile alati (st enne ravi alustamist ja vajadusel ravi ajal) rasedustesti ja et teavitusmaterjalid ei ole alati jõudnud sihtrühmani või et neid ei kasutatud alati (nt iga-aastane ohtude teadvustamise vorm); patsiendi juhendit kirjeldati kui väga põhjalikku, kuid tekstirikast ja raskesti loetavat. Samuti teatasid patsiendid, et eelistavad pigem lugeda patsiendikaarti.

Samuti võeti arvesse müügiloo hoidjate konsortsiumi ravimikasutusuuringu olemasolevaid vahetulemusi ja uuringu EUPAS31001 lõpptulemusi, mis näitavad, et valproaati ja sellega sarnaseid toimeaineid sisaldavaid ravimeid kasutataval rasestumisvõimelistel naistel esineb jätkuvalt rasedusi, vaatamata 2018. aasta artikli 31 kohases menetluses kokku lepitud (uute) riskivähendamise meetmete rakendamisele. Lisaks võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse 2023. aasta veebruaris toimunud sidusrühmade (virtuaalsel) kohtumisel osalenud tervishoiutöötajate organisatsioonide, erialaseltside ning patsientide ja hooldajate esindajate seisukohti ja ettepanekuid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 2018. aasta menetluses kokku lepitud patsiendi ja tervishoiutöötaja juhendid tuleb läbi vaadata, et veelgi parandada teadmisi valproaadi riskide, teratogeensuse ja neuroloogiliste arenguhäirete kohta ning väljakirjutamistingimuste ja raseduse ennetusprogrammi järgimise kohta.

Lisaks eelnevale, võttes eraldi arvesse lükkasid psühhiaatrite teadmistes, mida täheldati tervishoiutöötajate uuringus, ja üldarstide ebahühtlast teadlikkust sellest, et ravim on raseduse ajal kasutamisel vastunäidustatud (seda täheldati kirjandusallikates), tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.6 algusesse lisada eraldi kasti sees vastunäidustuste loetelu, milles tuleb loetelupunktidega esile tõsta erinevad vastunäidustused näidustuste kaupa.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Toimeainet valproaati sisaldava(te) ravimi(te) uuringutulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal ning lähtudes müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandest on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et eespool mainitud ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandes käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

- Lõik 4.6

Rasedus

Epilepsia ravi

- **Valproaat on vastunäidustatud raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui sobiv alternatiivne ravi puudub**
- **Valproaat on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt lõigud 4.3 ja 4.4)**

Bipolaarse meeleoluhäire ravi

- **Valproaat on vastunäidustatud raseduse ajal**
- **Valproaat on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt lõigud 4.3 ja 4.4)**

Valproaat on vastunäidustatud bipolaarse meeleoluhäire raviks raseduse ajal. Valproaat on vastunäidustatud epilepsia raviks raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui sobiv alternatiivne ravi puudub. Valproaat on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

III lisa
Müügilubade tingimused

Muudatused, mis tuleb teha kavakohase mittesekkuva müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandes käsitletavat toimeainet valproaati sisaldava(te) ravimi(te) müügilubade tingimustes

Müügiloa hoidjad peavad muutma järgmisi tingimusi (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbi kriipsutatud~~)

Täiendavad riskivähendamise meetmed

- Osana raseduse ennetusprogrammist on 2018. aastal lõpetatud artikli 31 kohases menetluses kokku lepitud järgmised valproaati ja sarnaseid toimeaineid sisaldavate ravimpreparaatide puhul kehtivad teavitusmeetmed: tervishoiutöötajate juhend, patsiendi juhend, iga-aastane ohtude teadvustamise vorm, patsiendikaart, visuaalne meeldetuletus välispakendil. Soovitav on teha järgmised muutused teavitusmeetmetes:

Patsiendi juhend

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on kokku leppinud patsiendi juhendi läbi vaadatud „alusversiooni“. Läbi vaadatud patsiendi juhendi lõpliku versiooni peab rakendama igas Euroopa Liidu liikmesriigis kooskõlastatult riikliku pädeva asutusega.

Tervishoiutöötajate juhend

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on kokku leppinud tervishoiutöötajate juhendi uue „alusversiooni“. Läbi vaadatud tervishoiutöötajate juhendi lõpliku versiooni peab rakendama igas Euroopa Liidu liikmesriigis kooskõlastatult riikliku pädeva asutusega.

Soovitav on teha järgmised muudatused tervishoiutöötajate juhendi põhielementides, et parandada vastuolud võrreldes 2018. aastal lõpetatud artikli 31 kohases menetluses heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõttega (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbi kriipsutatud~~):

Põhielemendid, mida käsitleda tervishoiutöötajate juhendis

- Tervishoiutöötajate juhend peab kajastama kõiki raseduse ennetusprogrammi tingimusi, nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõttes.
- Tuleb ära märkida erinevate tervishoiutöötajate roll raseduse ennetusprogrammi rakendamisel ja patsientidele suunatud teavitusmaterjalid (nagu allpool kirjeldatud).
- Teave kaasasündinud väärarendite ja arenguhäirete kohta, sealhulgas nende riskide ulatus laste puhul, kes on puutunud valproaadiga kokku üsasiseselt.
- Tütarlastel ei tohi alustada ravi valproaadiga **ei tohi valproaati kasutada**, välja arvatud juhul kui puudub muu sobiv ravi **välja arvatud juhul kui muu ravi on ebaefektiivne või ei ole talutav**.
- Soovitused ravimi väljakirjutajatele, kui valproaati määratakse tütarlastele, eelkõige vajadus järgnevaiks:
 - selgitada lapsevanemale/hooldajatele (ja lastele, sõltuvalt nende vanusest) kaasasündinud väärarendite ja neuroloogiliste arenguhäirete riske
 - selgitada tütarlaste vanematele/hooldajatele, kui oluline on võtta ühendust eriarstiga, kui valproaati kasutaval tütarlapsel algavad menstruatsioonid
 - hinnata valproaatravi vajadus üle vähemalt üks kord aastas ja kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi tütarlaste puhul, kellel on alanud menstruatsioonid
 - üritada viia tütarlapsed alternatiivsele ravile üle enne täiskasvanuikka jõudmist.

- Tütarlastel ja rasestumisvõimelistel naistel võib alustada ravi valproaadiga ainult tingimusel, et on täidetud valproaadi raseduse ennetusprogrammi tingimused (nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõttes).
- Vajadus selgitada patsiendile/hooldajatele selgelt valproaadi riske ja vajalikke meetmeid (vastavalt valproaadi raseduse ennetusprogrammile) nende riskide minimeerimiseks kõigi valproaati kasutavate rasestumisvõimeliste naiste seas ning tagada, et teabest saadakse hästi aru.
- Vajadus kasutada ja dokumenteerida iga-aastast ohtude teadvustamise kinnitamise vormi, seda nii ravi alustamisel kui ka iga-aastaselt valproaadiravi läbivaatamisel eriarsti poolt.
- Vajadus anda patsiendi teavitusematerjalid igale valproaati kasutavale **tütarlapsle ja** rasestumisvõimelisele naisele.
- Juhised rasestumisvastaste meetodite kasutamiseks (kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes olevate soovitustega rasestumisvastaste vahendite kohta).
- Soovitused valproaadilt teisele ravile üleminekuks või valproaadiga ravi lõpetamiseks.
- Soovitused raseduse planeerimiseks.
- Soovitused, kui valproaat on ainus sobiv ravi patsiendile, kes (planeerib rasedust või) on rase.
- *{Lepitakse kokku riiklikul tasandil:}*
 <Link spetsiaalsele veebilehele, millele suunata patsiendid, et nad saaksid leida veebipõhist lisateavet valproaadi kasutamise kohta rasestumisvõimelistel naistel.>

Põhielemendid, mis tuleb lisada tervishoiutöötajate juhendisse erinevate tervishoiutöötajate rollide kohta

- a. Ravi valproaadiga peab alustama eriarst
- b. Patsiendi juhendi peab patsiendile andma ravimi väljakirjutaja
- c. Eriarst peab kasutama iga-aastast ohtude teadvustamise vormi valproaadiga ravi alustamisel ja iga-aastaselt ravi ülevaatamisel
- d. Patsiendikaardi peavad andma apteekrid
- e. Valikuline neis riikides, kus valproaati on lubatud apteekides lahti pakendada: vältida valproaadi lahtipakkimist ja olukordades, kus seda ei saa vältida, anda alati kaasa koopiad pakendi infolehest, patsiendikaardist ja väliskarbist, kui need on olemas.

Täiendavaid üksikasju tervishoiutöötajate (sealhulgas kõigi asjassepuutuvate tervishoiutöötajate, nagu perearstid, günekoloogid, lastearstid, ämmaemandad, apteekrid jne) rollide kohta raseduse ennetusprogrammi ja teavitusematerjalide rakendamisel tuleb hinnata riiklikul tasandil, võttes arvesse tervishoiusüsteemide erisusi igas liikmesriigis.

Iga-aastane ohtudest teadvustamise vorm

Eriarst peab kasutama ohtudest teadvustamise vormi ja selle dokumenteerima ravi alustamisel ja iga-aastaselt ravi ülevaatamisel. Kehtima jääb 2018. aastal lõpetatud artikli 31 kohases menetluses kokku lepitud alusversioon.

Patsiendikaart

Patsiendikaart on kinnitatud väliskarbile, et see toimiks meeldetuletusena apteekrile ja patsiendile ravimi väljastamise ajal. Kehtima jääb 2018. aastal lõpetatud artikli 31 kohases menetluses kokku lepitud alusversioon.

- Müügiloo hoidjad peavad levitama uuendatud tervishoiutöötajate juhendit, uuendatud patsiendijuhendit ja muutmata ohtudest teadvustamise vormi igas liikmesriigis kooskõlastatult rahvusliku pädeva asutusega. Samuti on soovitatav lisada neile materjalidele kaaskiri, milles tuuakse esile selliste uuendatud materjalide levitamise põhjus.
- Valproadi ja sellega sarnaste toimeainete täiendavate riskivähendamise meetmete ja raseduse ennetusprogrammi kättesaadavuse ja teadlikkuse edendamiseks igas Euroopa Liidu liikmesriigis peavad müügiloo hoidjad tagama hõlpsa juurdepääsu ravimi teabematerjalide digitaalsetele/elektronilistele versioonidele kohalikus keeles, nii koos QR-koodiga, mis on lisatud pakendimaterjalile ja/või pakendi infolehele (nt internetiotsingu kaudu usaldusväärsetel veebilehtedel, mida patsiendid kasutavad, kui nad otsivad teavet ravimite kohta) kui ka ilma selleta.

Riskijuhtimiskava

Lisaks sellele peavad müügiloo hoidjad esitama pärast käesoleva müügiloo saamise järgse ohutusuringu protseduuri lõppu ajakohastatud riskijuhtimiskava, mis käsitleb järgmist:

- Riskijuhtimiskavasse lisatakse 3. kategooria kvalitatiivne uuring, et uurida järgmist
 - takistused ja põhjused, miks teatud raseduse ennetusprogrammi meetmeid ei ole alati kliinilises praktikas järgitud;
 - viisid, kuidas tervishoiutöötajad ja patsiendid eelistavad raseduse ennetusprogrammi kohta teavet saada.

Kõnealune riskijuhtimiskava tuleb vastavalt ajakohastada eraldi menetluses.

IV lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek september 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	30. oktoober 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. detsember 2023