

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu nieinterwencyjnego, porejestacyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa (PASS) dla produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) walproinian jako substancję czynną i których dotyczy końcowy raport z badania PASS, wnioski naukowe są następujące:

Po uwzględnieniu raportu oceniającego komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu z wymaganego badania PASS (ankieta wśród fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów) analizującego skuteczność środków minimalizacji ryzyka (RMM, ang. risk minimisation measures) wdrożonych po zakończeniu w 2018 r. procedury arbitrażowej z art. 31 w sprawie produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) walproinian i pochodne substancje czynne, wnioski naukowe komitetu PRAC są następujące.

Ogólne zwiększenie skuteczności rutynowych i dodatkowych środków RMM, w tym wdrożenia programu zapobiegania ciąży (PPP, ang. pregnancy prevention program), zostało ocenione na podstawie trzech aspektów: świadomości, wiedzy i zachowania. Choć odsetek odpowiedzi wśród fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów był bardzo mały i nie uzyskano wcześniej określonych wskaźników powodzenia w żadnym z trzech wybranych aspektów (zarówno w przypadku fachowych pracowników opieki zdrowotnej, jak i pacjentów), komitet PRAC stwierdził, że mimo wszystko na podstawie tych wyników można zidentyfikować udane i mniej udane obszary oraz że zaobserwowano zmiany poziomu świadomości, wiedzy i zgłaszanych samodzielnie zachowań po wdrożeniu programu PPP i dodatkowych środków RMM. Co najważniejsze, wiedza na temat przeciwwskazań do stosowania walproinianu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym w różnych wskazaniach nie była wystarczająca. Ponadto, w odniesieniu do niektórych warunków przepisywania leku, pomimo wystarczającej wiedzy, komitet PRAC zauważył znaczącą liczbę lekarzy, którzy zgłosili, że przepisaliby walproinian niezgodnie z programem zapobiegania ciąży, np. dziewczynkom i kobietom w wieku rozrodczym, nawet jeśli są dostępne alternatywne metody leczenia, lub niektórym kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. Dodatkowo lekarze przepisujący lek zgłaszali, że nie zawsze przeprowadzali testy ciążowe (tj. przed rozpoczęciem leczenia i kolejne, w razie potrzeby, podczas leczenia), a materiały edukacyjne (EM) nie zawsze docierały do docelowych odbiorców lub nie zawsze były wykorzystywane (tj. formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem - ARAF); przewodnik dla pacjentki został opisany jako bardzo wszechstronny, ale zawierający trudny tekst, niełatwy w odbiorze. Pacjentki zgłaszały także, że raczej wolą zapoznawać się z kartą pacjentki.

Uwzględniono również dostępne śródkresowe wyniki z badania wykorzystania leku (DUS, ang. drug utilisation study) prowadzonego przez konsorcjum podmiotów odpowiedzialnych oraz ostateczne wyniki badania EUPAS31001, w których wykazano, że nadal występują cięższe u kobiet w wieku rozrodczym, które stosują produkty lecznicze zawierające walproinian oraz pochodne substancje czynne, pomimo wdrożenia (nowych) środków minimalizacji ryzyka, uzgodnionych w ramach ukończonej w 2018 r. procedury arbitrażowej z art. 31. Ponadto komitet PRAC wziął pod uwagę opinie i sugestie przedstawicieli organizacji zrzeszających fachowych pracowników opieki zdrowotnej, towarzystw naukowych oraz przedstawicieli pacjentów i opiekunów uczestniczących w (wirtualnym) spotkaniu zainteresowanych stron, które odbyło się w lutym 2023 r.

Komitet PRAC stwierdził, że wytyczne dla pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej uzgodnione w ramach procedury arbitrażowej w 2018 r. należy zmienić, aby jeszcze bardziej zwiększyć wiedzę na temat ryzyka związanego ze stosowaniem walproinianu, działania teratogennego i zaburzeń neurorozwojowych oraz przestrzegania warunków dotyczących przepisywania leku i PPP.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę niedobór wiedzy wśród psychiatrów, zaobserwowany w badaniu ankietowym dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej, oraz dezorientację wśród lekarzy

pierwszego kontaktu w odniesieniu do przeciwwskazań do stosowania w czasie ciąży, co stwierdzono na podstawie literatury, należy przedstawić przeciwwskazania w ramce, w punktach, na początku punktu 4.6 ChPL, aby podkreślić różne przeciwwskazania w zależności od wskazania.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) walproinian jako substancję czynną i objętych raportem końcowym, których dotyczył końcowy raport o badaniach PASS, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania wspomnianych powyżej produktów leczniczych pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów, których dotyczy niniejszy raport końcowy PASS.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

- Punkt 4.6

Ciąża

Leczenie padaczki

- **Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia.**
- **Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).**

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- **Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży.**
- **Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).**

Walproinian jest przeciwwskazany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej podczas ciąży. Walproinian jest przeciwwskazany w leczeniu padaczki w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy. Walproinian jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Aneks III

Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Zmiany, które mają zostać wprowadzone w warunkach pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) walproinian jako substancję czynną, związane z końcowym raportem z wymaganego, nieinterwencyjnego badania PASS.

Podmiot odpowiedzialny (podmioty odpowiedzialne) wprowadzi zmiany następujących warunków (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka

- W ramach programu zapobiegania ciąży (PPP) podczas ukończonej w 2018 r. procedury arbitrażowej z art. 31 uzgodniono następujące działania edukacyjne dotyczące produktów zawierających walproinian i pochodne substancje czynne: przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej, poradnik dla pacjentki, formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem, karta pacjentki, wizualne przypomnienie na opakowaniu zewnętrznym. Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w materiałach edukacyjnych:

Poradnik dla pacjentki

Komitet PRAC zatwierdził zmienioną „wersję podstawową” poradnika dla pacjentki. Ostateczną wersję zmienionego poradnika dla pacjentki należy wdrożyć w każdym państwie członkowskim UE w porozumieniu z właściwym krajowym organem kompetentnym.

Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej

Komitet PRAC zatwierdził nową „wersję podstawową” przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Ostateczną wersję zmienionego przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej należy wdrożyć w każdym państwie członkowskim UE w porozumieniu z właściwym krajowym organem kompetentnym.

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w kluczowych elementach przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej, w celu skorygowania treści niespójnych z ChPL zatwierdzoną podczas zakończonej w 2018 r. procedury arbitrażowej z art. 31 (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Kluczowe elementy, które należy uwzględnić w przewodniku dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej

- Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej powinien odzwierciedlać wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży, które określono w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).
- Należy przedstawić rolę różnych pracowników opieki zdrowotnej we wdrażaniu programu zapobiegania ciąży oraz materiałów edukacyjnych skierowanych do pacjentów (jak opisano poniżej).
- Informacje na temat wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń rozwojowych, z uwzględnieniem stopnia ich ryzyka, u dzieci narażonych na walproinian w okresie życia płodowego.
- Walproinianu **nie należy stosować** włącznie u dziewczynek, **chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane** ~~chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego.~~
- Zalecenia dla lekarzy przepisujących walproinian dziewczynkom, szczególnie konieczność:

- wyjaśnienia rodzicom lub opiekunom (a także dziecku, w zależności od wieku) ryzyka wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych
- wyjaśnienia rodzicom lub opiekunom dziewczynek znaczenia kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi pierwsza miesiączka
- ponownej oceny konieczności leczenia walproinianem co najmniej raz w roku i rozważenia alternatywnych metod leczenia w przypadku dziewcząt, u których wystąpiła pierwsza miesiączka
- dołożenia wszelkich starań, by zmienić leczenie stosowane u dziewczynek na alternatywne, zanim osiągną one dorosłość.
- Leczenie walproinianem u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym można rozpoczynać tylko jeśli spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (przedstawionego w ChPL).
- Potrzeba jasnego wyjaśnienia pacjentom lub opiekunom ryzyka związanego ze stosowaniem walproinianu i wymaganych działań (zgodnie z programem zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu) w celu zminimalizowania powyższego ryzyka u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym stosujących walproinian oraz zapewnienia, że informacje te są dobrze rozumiane.
- Potrzeba stosowania i dokumentowania formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem na etapie wdrażania leczenia, a także podczas każdej, przeprowadzanej co roku oceny leczenia walproinianem przez lekarza specjalistę.
- Konieczność zapewnienia narzędzi edukacyjnych dla pacjentów, każdej **dziewczynce i** kobiecie w wieku rozrodczym, które stosują walproinian.
- Wytyczne dotyczące metod antykoncepcji (zgodnie z zamieszczonymi w ChPL zaleceniami dotyczącymi antykoncepcji).
- Zalecenia dotyczące zmiany lub przerwania leczenia walproinianem.
- Zalecenia dotyczące planowania ciąży.
- Zalecenia, gdy walproinian jest jedynym odpowiednim lekiem dla pacjentki, która jest w ciąży (planuje zajść w ciążę).
- *{Do uzgodnienia na szczeblu krajowym:}*
 <Link do dedykowanej strony internetowej wskazujący pacjentkom, gdzie można znaleźć w Internecie dodatkowe informacje na temat stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym.>

Kluczowe informacje, które należy uwzględnić w odniesieniu do roli różnych fachowych pracowników opieki zdrowotnej w przewodniku dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej:

- a. Leczenie walproinianem powinien rozpoczynać lekarz specjalista
- b. Lekarz przepisujący lek powinien przekazać pacjentkom przewodnik dla pacjentki
- c. Specjalista powinien wykorzystywać formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem na etapie wdrażania leczenia, a także podczas każdej przeprowadzanej co roku oceny leczenia walproinianem
- d. Farmaceuci powinni przekazywać pacjentom kartę pacjentki

- e. Opcjonalne w krajach, w których dzielenie opakowań walproinianu w aptekach jest dopuszczalne: Należy unikać dzielenia opakowań walproinianu, a jeżeli nie można tego uniknąć, należy zawsze przekazać pacjentowi kopie ulotki dla pacjenta, karty pacjentki oraz opakowania zewnętrznego.

Dodatkowe, szczegółowe informacje dotyczące roli fachowych pracowników opieki zdrowotnej (w tym wszystkich odpowiednich pracowników opieki zdrowotnej, takich jak lekarze pierwszego kontaktu, ginekolodzy, pediatrzy, położne, farmaceuci itp.) we wdrażaniu programu zapobiegania ciąży oraz materiałów edukacyjnych należy ocenić na poziomie krajowym, biorąc pod uwagę różnice w systemach opieki zdrowotnej w poszczególnych państwach członkowskich.

Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem (ARAF)

Specjalista powinien stosować i dokumentować formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem podczas rozpoczynania leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia walproinianem. Obowiązująca pozostaje wersja podstawowa uzgodniona podczas zakończonej w 2018 r. procedury arbitrażowej z art. 31.

Karta pacjentki

Karta pacjentki jest przymocowana do opakowania zewnętrznego jako przypomnienie o konieczności rozmowy między farmaceutą a pacjentem podczas wydawania produktu. Obowiązująca pozostaje wersja podstawowa uzgodniona podczas zakończonej w 2018 r. procedury arbitrażowej z art. 31.

- Podmiot odpowiedzialny powinien (podmioty odpowiedzialne powinny) rozdystrybuować zmienione wersje przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej, zmienione wersje poradnika dla pacjentek oraz niezmienną wersję formularza ARAF w każdym państwie członkowskim UE w porozumieniu z właściwym krajowym organem kompetentnym. Zaleca się także dołączenie pisma przewodniego do tych materiałów, aby zwrócić uwagę na przyczynę przekazywania tych zmienionych materiałów.
- W celu promowania dostępu do dodatkowych środków minimalizacji ryzyka i programu zapobiegania ciąży dla walproinianu i pochodnych substancji czynnych, oraz świadomości na ich temat, podmiot odpowiedzialny powinien (podmioty odpowiedzialne powinny) zapewnić łatwy dostęp do cyfrowych (elektronicznych) wersji materiałów edukacyjnych w języku lokalnym, z kodem QR lub bez, zawartym na opakowaniu i (lub) w Ulotce dla pacjenta, np. poprzez wyszukiwanie w Internecie na zaufanych stronach internetowych, z których korzystają pacjenci poszukujący informacji o lekach.

Plan zarządzania ryzykiem

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny powinien (podmioty odpowiedzialne) powinny przedłożyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem (RMP) po zakończeniu procedury PASS, aby uwzględnić następujące kwestie:

- Badanie jakościowe należy uwzględnić w RMP jako kategoria 3, w celu zbadania:
 - barier i powodów, dla których niektóre środki w ramach programu zapobiegania ciąży nie zawsze są stosowane w praktyce klinicznej
 - preferowanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów sposobów otrzymywania informacji dotyczących programu zapobiegania ciąży.

Aktualizację RMP należy przeprowadzić zgodnie z odrębną procedurą.

Aneks IV

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	30. października 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28. grudnia 2023 r.