

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την τελική έκθεση της μη παρεμβατικής επιβεβλημένης μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία βαλπροϊκό και καλύπτονται στην τελική έκθεση της PASS, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Έχοντας εξετάσει την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την τελική έκθεση της επιβεβλημένης PASS (έρευνες σε επαγγελματίες υγείας [EY] και ασθενείς) που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου (RMM) που εφαρμόστηκαν μετά την παραπομπή βάσει του Άρθρου 31 που ολοκληρώθηκε το 2018 για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) βαλπροϊκό και σχετικές δραστικές ουσίες, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής.

Η συνολική επιτυχία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στη συνήθη πρακτική αλλά και στο πλαίσιο επιπρόσθετων RMM, συμπεριλαμβανομένης της εφαρμογής Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (PPP), αξιολογήθηκε με βάση τρεις παραμέτρους: επίγνωση, γνώση και συμπεριφορά. Παρόλο που το ποσοστό των απαντήσεων τόσο των EY όσο και των ασθενών ήταν πολύ χαμηλό και δεν επιτεύχθηκαν τα προκαθορισμένα ποσοστά επιτυχίας για καμία από τις επιλεγμένες τρεις παραμέτρους (ούτε για τους EY ούτε για τους ασθενείς), η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, παρά ταύτα, μπορούσαν να εντοπιστούν επιτυχημένοι και λιγότερο επιτυχημένοι τομείς από αυτά τα αποτελέσματα και ότι παρατηρήθηκε διαφορά στο επίπεδο επίγνωσης, γνώσης και αυτοαναφερόμενης συμπεριφοράς μετά την εφαρμογή του PPP και των επιπρόσθετων RMM. Το πιο σημαντικό ήταν το γεγονός ότι η γνώση σχετικά με την αντένδειξη κατά τη διάρκεια της κύησης και σε WCBP για τις διάφορες ενδείξεις του βαλπροϊκού δεν ήταν επαρκής. Ακολουθώντας, σε κάποιες περιπτώσεις συνταγογράφησης, παρά την επαρκή γνώση, η PRAC παρατήρησε έναν αξιοσημείωτο αριθμό συνταγογραφώντων ιατρών που ανέφεραν ότι θα συνταγογραφούσαν βαλπροϊκό και εκτός των προϋποθέσεων του PPP, π.χ. σε κορίτσια και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (WCBP), ακόμη και αν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές ή σε ορισμένες WCBP που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Επιπλέον, οι συνταγογράφωντες ιατροί ανέφεραν ότι δεν θα πραγματοποιούσαν πάντα δοκιμασίες κύησης (δηλαδή πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα, ανάλογα με τις ανάγκες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας) και ότι τα εκπαιδευτικά υλικά (EM) δεν έφταναν πάντα στο στοχευόμενο κοινό ή δεν χρησιμοποιούνταν πάντα (δηλαδή, ARAF). Ο οδηγός για ασθενείς περιγράφηκε ως πολύ περιεκτικός, αλλά κρίθηκε ότι περιέχει πάρα πολλές πληροφορίες και είναι δύσκολος στην ανάγνωση. Οι ασθενείς ανέφεραν επίσης ότι προτιμούν να διαβάζουν την κάρτα ασθενούς.

Ελήφθησαν επίσης υπόψη τα διαθέσιμα ενδιάμεσα αποτελέσματα της Μελέτης Χρήσης του Φαρμάκου (DUS) της κοινοπραξίας των KAK και τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης EUPAS31001, που δείχνουν ότι εξακολουθούν να παρατηρούνται κυήσεις σε WCBP που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές δραστικές ουσίες, παρά την εφαρμογή των (νέων) Μέτρων Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (RMM) που συμφωνήθηκαν στα πλαίσια της παραπομπής βάσει του Άρθρου 31 του 2018. Επιπλέον, η PRAC εξέτασε απόψεις και προτάσεις από εκπροσώπους οργανώσεων EY, επιστημονικών εταιρειών και εκπροσώπους ασθενών και φροντιστών που συμμετείχαν στην (διαδικτυακή) συνάντηση των ενδιαφερομένων μερών που πραγματοποιήθηκε τον Φεβρουάριο του 2023.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι οδηγοί για ασθενείς και EY που συμφωνήθηκαν στο πλαίσιο της παραπομπής του 2018 θα πρέπει να αναθεωρηθούν, προκειμένου να ενισχυθεί περαιτέρω η γνώση σχετικά με τους κινδύνους του βαλπροϊκού, την τερατογονικότητα και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, καθώς και η τήρηση των προϋποθέσεων για τη συνταγογράφηση και του PPP.

Επιπλέον, λαμβάνοντας ειδικά υπόψη την ανεπάρκεια γνώσης μεταξύ των ψυχιάτρων, όπως παρατηρήθηκε στην έρευνα των EY, καθώς και τη σύγχυση των γενικών ιατρών (ΓΙ) αναφορικά με την

αντένδειξη για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως παρατηρείται στη βιβλιογραφία, θα πρέπει να προστεθεί μια παρουσίαση της αντένδειξης σε πλαίσιο στην αρχή της παραγράφου 4.6 της ΠΧΠ, με χρήση κουκκίδων, προκειμένου να δοθεί έμφαση στις διαφορετικές αντενδείξεις ανά ένδειξη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία βαλπροϊκό και καλύπτονται στην τελική έκθεση της PASS, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βαλπροϊκό παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που αφορά αυτή η τελική έκθεση της PASS πρέπει να τροποποιηθούν.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

- Παράγραφος 4.6

Κύηση

Θεραπεία της επιληψίας

- **Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία**
- **Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)**

Θεραπεία της διπολικής διαταραχής

- **Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης**
- **Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)**

Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για τη διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια της κύησης. Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για την επιληψία κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική λύση για την αντιμετώπιση της επιληψίας. Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Παράρτημα ΙΙΙ
Όροι για την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας

Αλλαγές που πρέπει να πραγματοποιηθούν στους όρους της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία βαλπροϊκό και καλύπτονται στην τελική έκθεση της μη παρεμβατικής επιβεβλημένης PASS

Ο(οι) κάτοχος(-οι) άδειας κυκλοφορίας θα αλλάξει(-ουν) τον(τους) ακόλουθο(-ους) όρο(-ους) (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

- Ως μέρος του προγράμματος πρόληψης κύησης (PPP), συμφωνήθηκαν τα ακόλουθα εκπαιδευτικά μέτρα για τα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές δραστικές ουσίες στα πλαίσια της διαδικασίας παραπομπής βάσει του Άρθρου 31 που ολοκληρώθηκε το 2018: οδηγός για ΕΥ, οδηγός για ασθενείς, ετήσιο έντυπο γνωστοποίησης κινδύνου (ARAF), κάρτα ασθενούς, οπτική υπενθύμιση στην εξωτερική συσκευασία. Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στα εκπαιδευτικά μέτρα:

Οδηγός για ασθενείς

Συμφωνείται από την PRAC μια αναθεωρημένη «βασική έκδοση» του οδηγού για ασθενείς. Η τελική έκδοση του αναθεωρημένου οδηγού για ασθενείς θα πρέπει να εφαρμοστεί σε κάθε κράτος μέλος (ΚΜ) της ΕΕ σε συμφωνία με την εθνική αρμόδια αρχή (ΕΑΑ).

Οδηγός για ΕΥ

Συμφωνείται από την PRAC μια νέα «βασική έκδοση» του οδηγού για ΕΥ. Η τελική έκδοση του αναθεωρημένου οδηγού για ΕΥ θα πρέπει να εφαρμοστεί σε κάθε ΚΜ της ΕΕ σε συμφωνία με την ΕΑΑ.

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στα βασικά στοιχεία του οδηγού για ΕΥ έτσι ώστε να διορθωθούν οι διαφορές με την ΠΧΠ που εγκρίθηκε κατά την παραπομπή βάσει του Άρθρου 31 που ολοκληρώθηκε το 2018 (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Βασικά στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη στον οδηγό για ΕΥ

- Ο οδηγός για ΕΥ θα πρέπει να αντικατοπτρίζει όλες τις προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (PPP) όπως περιγράφονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).
- Θα πρέπει να αναφέρεται ο ρόλος των διαφόρων ΕΥ στην εφαρμογή του προγράμματος πρόληψης κύησης και των εκπαιδευτικών υλικών που απευθύνονται στους ασθενείς (όπως περιγράφεται παρακάτω).
- Πληροφορίες για συγγενείς δυσπλασίες και αναπτυξιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους αυτών των κινδύνων για τα παιδιά που εκτίθενται στο βαλπροϊκό *in utero*.
- Η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ~~θα πρέπει να ξεκινά σε κορίτσια εκτός εάν οι άλλες θεραπείες είναι αναποτελεσματικές ή μη ανεκτές~~ ~~μόνο εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.~~
- Συστάσεις για τους συνταγογράφοντες ιατρούς όταν το βαλπροϊκό συνταγογραφείται σε κορίτσια, ιδίως αναφορικά με την ανάγκη:
 - ο να εξηγούν τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών στους γονείς/φροντιστές (και στα παιδιά, ανάλογα με την ηλικία τους)

- ο να εξηγούν στους γονείς/φροντιστές των κοριτσιών τη σπουδαιότητα της επικοινωνίας με τον ειδικό όταν το κορίτσι που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό εμφανίζει εμμηναρχή
- ο να επαναξιολογούν την ανάγκη για θεραπεία με βαλπροϊκό τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο και να εξετάζουν εναλλακτικές επιλογές θεραπείας στα κορίτσια που έχουν εμφανίσει εμμηναρχή
- ο να καταβάλλουν προσπάθεια για μετάβαση των κοριτσιών σε μία εναλλακτική θεραπεία πριν από την ενηλικίωση
- Η θεραπεία με βαλπροϊκό μπορεί να ξεκινά σε κορίτσια και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνο εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης για το βαλπροϊκό (όπως περιγράφονται στην ΠΧΠ).
- Η ανάγκη να εξηγηθούν με σαφή τρόπο στον ασθενή/στους φροντιστές οι κίνδυνοι του βαλπροϊκού και οι απαιτούμενες ενέργειες (σύμφωνα με το PPP για το βαλπροϊκό) για την ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων σε όλες τις WCBP που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες είναι καλά κατανοητές.
- Η ανάγκη χρήσης και τεκμηρίωσης του ετήσιου εντύπου γνωστοποίησης κινδύνου, κατά την έναρξη και σε κάθε ετήσια επαναξιολόγηση της θεραπείας με βαλπροϊκό από ειδικό.
- Η ανάγκη παροχής εκπαιδευτικών εργαλείων για τον ασθενή σε κάθε **κορίτσι και** WCBP που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό.
- Καθοδήγηση για τις μεθόδους αντισύλληψης (σύμφωνα με τις συστάσεις της ΠΧΠ για την αντισύλληψη).
- Συστάσεις για τη μετάβαση σε άλλη θεραπεία ή τη διακοπή της θεραπείας με βαλπροϊκό.
- Συστάσεις για τον προγραμματισμό της κύησης.
- Συστάσεις εάν το βαλπροϊκό είναι η μόνη κατάλληλη θεραπεία για μια ασθενή που είναι ή προγραμματίζει να μείνει έγκυος.
- {*Να αποφασιστεί σε εθνικό επίπεδο:*}

<Ένας σύνδεσμος προς τον αποκλειστικό διαδικτυακό τόπο, ο οποίος να δείχνει στους ασθενείς που μπορούν να βρουν πρόσθετες πληροφορίες στο διαδίκτυο σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού σε WCBP.>

Βασικές πληροφορίες που πρέπει να συμπεριληφθούν σχετικά με τον ρόλο των διαφόρων ΕΥ στον οδηγό για ΕΥ

- α. Η θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να ξεκινά από ειδικό
- β. Ο οδηγός για ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται στους ασθενείς από τον συνταγογράφοντα ιατρό
- γ. Το Ετήσιο Έντυπο Γνωστοποίησης Κινδύνου θα πρέπει να χρησιμοποιείται από τον ειδικό κατά την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό και κατά τις ετήσιες επαναξιολογήσεις της θεραπείας
- δ. Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να παρέχεται από τους φαρμακοποιούς
- ε. Προαιρετικά για τις χώρες στις οποίες το βαλπροϊκό μπορεί να αποσυσκευαστεί στα φαρμακεία: Αποφύγετε την αποσυσκευασία του βαλπροϊκού και στις περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρέχετε πάντα ένα αντίγραφο του φύλλου οδηγιών χρήσης, την κάρτα ασθενούς και το εξωτερικό κουτί εάν είναι διαθέσιμο.

Οι πρόσθετες λεπτομέρειες σχετικά με τον ρόλο των ΕΥ (συμπεριλαμβανομένων όλων των σχετικών ΕΥ, όπως οι ΓΙ, οι γυναικολόγοι, οι παιδίατροι, οι μαίες, οι φαρμακοποιοί κ.λπ.) στην εφαρμογή του PPP και των εκπαιδευτικών υλικών θα πρέπει να αξιολογούνται σε εθνικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης κάθε κράτους μέλους.

Ετήσιο έντυπο γνωστοποίησης κινδύνου (ARAF)

Το ARAF θα πρέπει να χρησιμοποιείται και να τεκμηριώνεται κατά την έναρξη και σε κάθε ετήσια επαναξιολόγηση της θεραπείας από ειδικό. Η βασική έκδοση που συμφωνήθηκε κατά την παραπομπή βάσει του Άρθρου 31 που πραγματοποιήθηκε το 2018 παραμένει σε ισχύ.

Κάρτα ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς είναι προσαρτημένη στο εξωτερικό κουτί για να υπενθυμίζει τη συζήτηση που πρέπει να γίνεται μεταξύ φαρμακοποιού και ασθενούς τη στιγμή της διανομής του προϊόντος. Η βασική έκδοση που συμφωνήθηκε κατά την παραπομπή βάσει του Άρθρου 31 που πραγματοποιήθηκε το 2018 παραμένει σε ισχύ.

- Ο(οι) ΚΑΚ θα πρέπει να διανείμει(-ουν) τις αναθεωρημένες εκδόσεις του οδηγού για ΕΥ, τον αναθεωρημένο οδηγό για ασθενείς και το μη αναθεωρημένο ARAF σε κάθε ΚΜ της ΕΕ, σε συμφωνία με την εθνική αρμόδια αρχή. Συνιστάται επίσης να συμπεριληφθεί μια συνοδευτική επιστολή σε αυτά τα υλικά που θα υπογραμμίζει τον λόγο για τη διανομή αυτών των αναθεωρημένων υλικών.
- Για την προώθηση της πρόσβασης και της ευαισθητοποίησης όσον αφορά τα πρόσθετα RMM και το PPP για το βαλπροϊκό και τις σχετικές δραστικές ουσίες σε κάθε ΚΜ της ΕΕ, ο(οι) ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίζει(-ουν) εύκολη πρόσβαση σε ψηφιακές/ηλεκτρονικές εκδόσεις των εκπαιδευτικών υλικών στην τοπική γλώσσα, με και χωρίς κωδικό QR στο υλικό συσκευασίας ή/και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, δηλαδή μέσω ηλεκτρονικής αναζήτησης σε αξιόπιστες ιστοσελίδες που χρησιμοποιούνται από ασθενείς που αναζητούν πληροφορίες για φάρμακα.

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Επιπλέον, ο(οι) ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει(-ουν) ένα επικαιροποιημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) μετά την οριστικοποίηση της παρούσας διαδικασίας PASS προκειμένου να διευθετηθούν τα ακόλουθα:

- Θα πρέπει να συμπεριληφθεί μια ποιοτική μελέτη στο ΣΔΚ ως κατηγορία 3, προκειμένου να διερευνηθούν
 - ο τα εμπόδια και οι λόγοι για τους οποίους ορισμένα μέτρα που αποτελούν μέρος του PPP δεν τηρούνται πάντα στην κλινική πράξη
 - οι τρόποι που προτιμούν οι ΕΥ και οι ασθενείς να λαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με το PPP.

Αυτή η επικαιροποίηση του ΣΔΚ θα πρέπει να γίνει αναλόγως σε ξεχωριστή διαδικασία.

Παράρτημα IV

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	30 Οκτωβρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	28 Δεκεμβρίου 2023