

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a valproát hatóanyagot tartalmazó és az engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat (PASS) végső jelentése által érintett gyógyszer(ek)re vonatkozó, beavatkozással nem járó, előírt PASS vizsgálat végső jelentésének értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a valproátot és rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek)re vonatkozó, az Article 31 refrallt követően 2018-ban bevezetett kockázatcsökkentő intézkedések (risk minimisation measures: RMM) hatékonyságát vizsgáló végső jelentéshez (felmérések az egészségügyi szakemberek és a betegek körében) készített értékelő jelentést, a PRAC tudományos következtetései az alábbiak.

Mind a rutinszerű, mind a kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések – beleértve a terhességmegelőző programok bevezetését is – általános hatékonyságát három szempont alapján értékelték: tudatosság, ismeretek és magatartás. Annak ellenére, hogy mind az egészségügyi szakemberek, mind a betegek válaszára nagyon alacsony volt, és az előzetesen kiválasztott három szempont egyikében sem érték el az előre meghatározott sikerességi arányt, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezekből az eredményekből továbbra is azonosíthatók sikeres és kevésbé sikeres területek, és a terhességmegelőző program és a kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések bevezetését követően változás figyelhető meg a tudatosság, és az ismeretek szintjében, valamint a beteg saját maga által jelentett magatartása tekintetében. A legfontosabb megállapítás azonban az volt, hogy a valproát különböző indikációinál a terhességre és a fogamzóképes nőkre vonatkozó ellenjavallatot illetően az ismeretek nem voltak elegendők. Ezen kívül, a gyógyszerfelírásra vonatkozó néhány feltétellel kapcsolatban a PRAC jelentős számban észlelt olyan orvost, akik arról számoltak be, hogy a kellő ismeretek ellenére sem a terhességmegelőző programnak megfelelően írták fel a valproátot, pl. felírták leánygyermek és fogamzóképes nők számára még abban az esetben is, ha rendelkezésre álltak alternatív kezelési lehetőségek, vagy felírták néhány olyan fogamzóképes nőnek, akik nem alkalmaztak hatékony fogamzásgátlást. Továbbá a gyógyszert felíró orvosok arról is beszámoltak, hogy nem mindig végeztettek terhességi tesztet (azaz a kezelés megkezdése előtt, és szükség esetén megismételve azt a kezelés során), és az oktatóanyagok sem mindig jutottak el a célcsoporthoz vagy nem mindig használták őket (pl. Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap); a betegeknek szóló útmutató a visszajelzések szerint rendkívül átfogó ismereteket tartalmaz, de a szöveg nehézkes, és nehezen olvasható. A betegek arról is beszámoltak, hogy szívesebben olvassák a betegkártyát.

A PRAC szintén figyelembe vette, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által közösen elvégzett felmérésen alapuló gyógyszer-felhasználásra vonatkozó vizsgálat rendelkezésre álló köztes eredményei, és az EUPAS31001 vizsgálat végleges eredményei azt mutatják, hogy azoknál a fogamzóképes nőknél, akik valproátot és rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszereket szednek, továbbra is előfordulnak terhességek a 2018. évi Article 31 refrall keretében elfogadott (új) kockázatcsökkentő intézkedések bevezetése ellenére. Továbbá a PRAC figyelembe vette az egészségügyi szakemberek szervezeteinek, a tudományos társaságoknak, valamint a betegek és gondozók képviselőinek a véleményét és javaslatait, akik részt vettek az érdekelt felek 2023. februárjában tartott (virtuális) ülésén.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a 2018-as refrall keretében elfogadott, betegeknek és egészségügyi szakembereknek szóló útmutatókat felül kell vizsgálni a valproát alkalmazásának kockázataira, a teratogenitásra és az idegrendszeri fejlődési rendellenességekre vonatkozó ismeretek további bővítése érdekében, valamint a gyógyszerfelírási feltételek és a terhességmegelőző program betartására vonatkozóan.

Továbbá, különös tekintettel az egészségügyi szakemberek körében végzett felmérés észrevételére arra vonatkozóan, hogy a pszichiáterek körében az ismeretek hiányosak, valamint a szakirodalomban megfigyelt, a háziorvosoknál tapasztalható tévedésekre a terhesség alatti alkalmazás ellenjavallatával kapcsolatban, a terhességre vonatkozó ellenjavallatot bekeretezett formában az alkalmazási előírás 4.6

pontjának elejére be kell illeszteni, a felsorolásban külön pontokban kiemelve az indikációnkénti különböző ellenjavallatokat.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A valproát hatóanyagot tartalmazó és a PASS vizsgálat végső jelentése által érintett gyógyszerek vizsgálati eredményeire vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a fent említett gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint a jelen végső PASS jelentés által érintett készítmények forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) módosítani kell.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva).

- 4.6 pont

Terhesség

Epilepszia kezelése

- **A valproát ellenjavallt terhesség alatt, kivéve, ha nincs megfelelő alternatív kezelés.**
- **A valproát ellenjavallt fogamzóképes nők esetében, kivéve, ha teljesülnek a Terhességmegelőző program feltételei (lásd 4.3 és 4.4 pont).**

Bipoláris zavar kezelése

- **A valproát ellenjavallt terhesség alatt.**
- **A valproát ellenjavallt fogamzóképes nőknél, kivéve, ha teljesülnek a Terhességmegelőző program feltételei (lásd 4.3 és 4.4 pont).**

A valproát ellenjavallt bipoláris zavar kezelésére terhesség alatt. A valproát ellenjavallt epilepszia kezelésére terhesség alatt, kivéve, ha nincs megfelelő alternatíva az epilepszia kezelésére. A valproát ellenjavallt fogamzóképes nőknél, kivéve, ha teljesülnek a Terhességmegelőző program feltételei (lásd 4.3 és 4.4 pont).

III. melléklet
A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások

A beavatkozással nem járó, előírt PASS vizsgálat végső jelentése által érintett, valproát hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedély(ek)nek feltételeibe bevezetendő módosítások

A forgalomba hozatali engedély(ek) jogosultja(i)nak a következő feltétel(ek)e)t kell módosítania (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

További kockázatcsökkentő intézkedések

- A terhességmegelőző program részeként a 2018. évi Article 31 referral keretében a valproátot és rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a következő oktatóanyagokban állapotok meg: Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató, Betegeknek szóló útmutató, Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap, Betegkártya, a külső csomagoláson elhelyezett vizuális emlékeztető (piktogram). Az oktatóanyagokat illetően az alábbi módosítások javasoltak:

Betegeknek szóló útmutató

A PRAC elfogadja a Betegeknek szóló útmutató felülvizsgált "alapváltozatát". A betegeknek szóló útmutató felülvizsgált, végleges változatát az illetékes nemzeti hatósággal egyeztetve kell bevezetni minden uniós tagállamban.

Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

A PRAC elfogadja az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató új „alapváltozatát”. Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató felülvizsgált, végleges változatát az illetékes nemzeti hatósággal egyeztetve kell bevezetni minden uniós tagállamban.

Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató kulcselemeinek alábbi módosítása javasolt a 2018. évi Article 31 referral keretében jóváhagyott alkalmazási előírással szembeni ellentmondásainak kiigazítására (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva):

Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató kulcselemei

- Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak tartalmaznia kell a terhességmegelőző program minden feltételét az alkalmazási előírásnak megfelelően.
- A terhességmegelőző program és a betegeknek szóló oktatóanyagok bevezetésében résztvevő minden egészségügyi szakember feladatát meg kell határozni (az alábbiak szerint).
- Tájékoztatás a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatairól, beleértve e kockázatok mértékét is az *in utero* valproát-expozíciónak kitett gyermekeknél.
- A valproát nem **alkalmazható** ~~kezelhető~~ el leánygyermeknél, **kivéve, ha az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók csak akkor, ha nincs megfelelő alternatív kezelés.**
- Javaslatok a gyógyszert felíró orvosoknak, ha leánygyermeknek írnak fel valproátot, különös tekintettel az alábbiak szükségességére:
 - el kell magyarázni a szülőnek/gonozónak (és életkortól függően a gyermekeknek is) a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatát
 - el kell magyarázni a leánygyermek szüleinek/gonozóinak, hogy nagyon fontos szakorvoshoz fordulniuk, amint a valproátot szedő leánygyermek először menstruál

- a már menstruáló leánygyermeknél legalább évente felül kell vizsgálni a valproát-kezelés szükségességét, és mérlegelni kell alternatív kezelési lehetőségeket
- meg kell tenni mindent annak érdekében, hogy a leánygyermeket alternatív kezelésre állítsák át a felnőttkor elérése előtt.
- A valproát-kezelés csak akkor kezdhető el fogamzóképes leányoknál és nőknél, ha teljesülnek (az alkalmazási előírásban leírt) terhességmegelőző program feltételei.
- A betegnek/gondozóknak érthetően el kell magyarázni a valproát alkalmazásának kockázatait és az ezen kockázatok csökkentéséhez szükséges intézkedéseket minden valproátot szedő fogamzóképes nőnél (a valproát terhességmegelőző programmal összhangban), és megbizonyosodni arról, hogy ezeket az információkat megértették.
- A szakorvosnak ki kell töltenie az Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot a valproát-kezelés indításakor és az éves felülvizsgálat során is minden alkalommal.
- Az oktatóanyagokat át kell adni minden, valproát-kezelést kapó **leánynak és** fogamzóképes nőnek.
- Fogamzásgátló módszerekkel kapcsolatos útmutatók (az alkalmazási előírás fogamzásgátlásra vonatkozó javaslataival összhangban).
- Javaslatok a valproátról történő átállásra, vagy alkalmazásának abbahagyására.
- Javaslatok a terhesség tervezésével kapcsolatban.
- Javaslatok arra az esetre, ha kizárólag a valproát-kezelés a megfelelő olyan beteg számára, aki terhes(séget tervez).
- *{Nemzeti szinten kell megállapodni:}*
<Az erre a célra létrehozott weboldalra mutató link, amely jelzi a betegeknek, hogy hol találhatók további online információk a valproát alkalmazásáról fogamzóképes nőknél.>

Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutatóba bevezetendő kulcselemek minden egészségügyi szakember feladatára vonatkozóan

- a. A valproát-kezelést szakorvos kezdeményezheti.
- b. A felíró orvosnak át kell adnia a betegeknek a betegeknek szóló útmutatót.
- c. Az Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot a szakorvosnak használnia kell a valproát-kezelés elkezdésekor és az éves felülvizsgálat során.
- d. A betegkártyát a gyógyszerész adja át a betegnek.
- e. Lehetséges eljárás olyan országok esetében, ahol a valproát-tartalmú gyógyszerek csomagolása bontásra kerülhet a gyógyszertárakban: el kell kerülni a valproát-tartalmú gyógyszerek csomagolásának bontását, és amennyiben ez nem lehetséges, mindig mellékelni kell egy másolatot a betegtájékoztatóból, a betegkártyából és (ha rendelkezésre áll, akkor a) dobozról.

Az egészségügyi szakembereknek (beleértve az összes érintett egészségügyi szakembert: azaz a háziorvosokat, nőgyógyászokat, gyermekorvosokat, szülészeket és gyógyszerészeket stb.) a terhességmegelőző program és az oktatóanyagok bevezetésében vállalt szerepének további részleteit nemzeti szinten kell értékelni, figyelembe véve az egyes tagállamok egészségügyi rendszerei közötti különbségeket.

Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap

A szakorvosnak a kezelés indításakor és az évente elvégzett felülvizsgálat során minden alkalommal ki kell töltenie az Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot. A 2018. évi Article 31 referralban jóváhagyott alapváltozat érvényben marad.

Betegkártya

A betegkártya a dobozhoz van illesztve, hogy emlékeztessen a gyógyszerész és a beteg közti tájékoztatás megtörténte a gyógyszer kiadásakor. A 2018. évi Article 31 referralban jóváhagyott alapváltozat érvényben marad.

- A forgalomba hozatali engedély(ek) jogosultja(i)nak minden uniós tagállamban, a nemzeti hatósággal egyeztetve, gondoskodnia kell az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató frissített verziói, a frissített Betegeknek szóló útmutató és a nem frissített Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap terjesztéséről. Javasolt továbbá az oktatóanyagokhoz csatolt kísérőlevélben összegezni, miért került sor a frissített anyagok terjesztésére.
- A valproát és a rokon hatóanyagok további kockázatkezelési tervéhez és terhességmegelőző programjához való hozzáférés és azok tudatos alkalmazása elősegítésének érdekében minden uniós tagállamban a forgalomba hozatali engedély(ek) jogosultja(i)nak biztosítaniuk kell a nemzeti nyelvű oktatóanyagok digitális/elektronikus verzióihoz való könnyű hozzáférést – a csomagoláson és/vagy a betegtájékoztatóban lévő QR kóddal vagy anélkül –, azaz online keresés segítségével olyan megbízható weboldalakon, ahol a betegek gyógyszerekkel kapcsolatos információkat keresnek.

Kockázatkezelési terv

Ezen túlmenően, a forgalomba hozatali engedély(ek) jogosultja(i)nak frissített kockázatkezelési tervet (RMP) kell benyújtaniuk a jelen PASS eljárás véglegesítését követően, az alábbiak szerint:

- az RMP-be 3. kategóriaként be kell emelni egy kvalitatív vizsgálatot annak érdekében, hogy megvizsgálják:
 - annak korlátait és okait, hogy miért nem követik minden esetben a terhességmegelőző program bizonyos feltételeit a klinikai gyakorlatban;
 - hogy a terhességmegelőző programra vonatkozó információk átadásának melyek az egészségügyi szakemberek és a betegek által előnyben részesített módjai.

Az RMP frissítését ennek megfelelően külön eljárásban kell elvégezni.

IV. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. október 30.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023. december 28.