

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) értékelő jelentését a beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS) végső jelentéséről, valamint a gyógyszerhasználati vizsgálat kiterjesztéséről (drug utilisation study extension, DUS ext.), amely adatbázisok felhasználásával vizsgálja a kockázatsökkentő intézkedések és a terhességmegelőzési program hatását fogamzóképes nők körében Európában, a valproát hatóanyagot tartalmazó PASS vizsgálat végső jelentése által érintett gyógyszer(ek)re vonatkozóan a tudományos következtetések az alábbiak:

A kiterjesztett gyógyszerhasználati vizsgálat (DUS ext.) eredményei kiegészítették az egészségügyi szakemberek és a betegek körében végzett felmérés eredményeit (a felmérést az EMEA-H-N-PSR-J-0036 eljárás keretében értékelték), ami azt mutatta, hogy a kockázatok és a gyógyszerfelírás ismerete ellenére az orvosok továbbra is jelentettek valproát felírásáról lánygyermekeknek és fogamzóképes nőknek annak ellenére, hogy rendelkezésre álltak alternatív kezelési lehetőségek, vagy olyan fogamzóképes nők számára írtak fel valproátot, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást.

A PRAC úgy ítélte meg, hogy gyógyszerengedélyezési/szabályozási szempontból a jelenleg bevezetett kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések naprakészek, teljesek, a felhasználók körében teszteltek, és úgy lettek kialakítva, hogy igazodjanak az érintett egészségügyi szakemberek minden csoportjához, és a betegek igényeihez. Ezért jelenleg nem indokolt a valproát kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések vagy a kockázatsökkentési stratégia frissítése.

Továbbá a PRAC jelezte, hogy további gyógyszerengedélyezési/szabályozási lépésre van szükség a folyamatban lévő 3. kategóriás kvalitatív vizsgálaton kívül, amelyet azért végeznek, hogy információt kapjanak azokról a lehetséges okokról és akadályokról, amelyek befolyásolhatják a valproát terhességmegelőző program hatékony alkalmazását a klinikai gyakorlatban. Ennek a vizsgálatnak az eredményei – amelyekre eredetileg 2026. harmadik negyedévében számítottak, azonban az elérhetőségük 2027. negyedik negyedévére tolódik – szükségesek a jelenlegi kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések és a valproát kockázatsökkentő stratégiájának újraértékeléséhez.

Ezért szükség van a kiterjesztett gyógyszerhasználati vizsgálat nyomon követésére (legalább) 2024. harmadik vagy negyedik negyedévéig, vagy (ideális esetben) 2025-ig a vizsgálat kivitelezhetőségétől és a végső vizsgálati eredmények beküldési határidejétől függően, hogy időben el lehessen végezni az értékelést még a 3. kategóriás kvalitatív vizsgálat eredményeit megelőzően, vagy azokkal párhuzamosan. Emellett tendenciaelemzéseket is kell készíteni, hogy a jelenlegi kiterjesztett gyógyszerhasználati vizsgálatot megelőző időszakra vonatkozó változásokat is nyomon lehessen követni.

Figyelembe véve a terhességmegelőző program teljesítésének felmérésére vonatkozó korlátozott lehetőségeket, a PRAC egyetértett azzal, hogy a kiterjesztett gyógyszerhasználati vizsgálat utánkövetése (szintén egy 3. kategóriás vizsgálat) elsősorban a fogamzóképes nők körében történő felhasználási mintázatokra, és a valproátnak kitett terhességek elemzésére koncentráljon. Emellett a PRAC felkérte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait, hogy javasoljanak egy kiterjesztett gyógyszerhasználati vizsgálatot, amely folyamatosan figyelemmel kísérné a terhességmegelőző program hatékonyságát, különös tekintettel a fogamzóképes nők körében történő felhasználási mintázatokra, és a valproátnak kitett terhességek előfordulási arányaira. Ilyen PASS vizsgálatot hosszabb időtartamra kell tervezni a terhességmegelőző program teljesítésének folyamatos nyomon követése és annak érdekében, hogy a terhességmegelőző program lényeges eredményiről rendszeres időközönként tegyen közzé adatokat. A terhességmegelőző program elemei betartásának monitorozásához a célok/végpontok tekintetében a PRAC azt javasolta, hogy szűkítsék/igazítsák azokat olyan országokhoz/elemekhez, amelyeket megbízhatóan lehet mérni, és összpontosítsanak a fogamzóképes nők körében érvényesülő gyógyszerhasználati mintázatokra, és a valproátnak kitett terhességek előfordulási arányaira, valamint a terhességmegelőző program kulcsfontosságú elemeire, azaz:

- Ismertessék a valproát fogamzóképes nők körében történő alkalmazását országonként, indikációnként és betegtípusonként.

- Határozzák meg, hogy a fogamzóképes nők hány százaléka szedte már korábban a gyógyszert országonként, indikációnként, betegtípusonként.

- Határozzák meg a valproátnak kitett terhességek előfordulási arányát (beleértve azokat a nőket is, akik a terhesség alatt kezdik el szedni a valproátot) országonként, indikációnként és betegtípusonként (gyakoriság és előfordulás). A valproát terhesség alatti alkalmazásának folytatásához és abbahagyásához kapcsolódó százalékarányokat is fel kell tüntetni.

- Határozzák meg a valproátnak kitett terhességek jellemzőit (demográfiai jellemzők, indikáció meghatározása [epilepszia, bipoláris zavar, egyéb], milyen indikációban alkalmazták a valproátot a terhességet megelőzően) azokban az országokban, ahol elegendő számú adat áll rendelkezésre a valproátnak kitett terhességekről.

A 3. kategóriás kiterjesztett gyógyszerhasználati vizsgálat protokollját a jelenlegi eljárás befejezését követő 6 hónapon belül be kell nyújtani a PRAC-nak értékelésre. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak érdemes fontolóra venni további EU-s tagállamok bevonását ebbe a vizsgálatba, hogy átfogóbb kép alakuljon ki a valproát-expozíciónak kitett terhességekkel kapcsolatos előfordulási arányokról az EU országaiban. Ugyanakkor az Egyesült Királyságból származó adatok nem feltétlenül szükségesek a felméréshez, mivel itt az EU-n kívül eső joghatóságról van szó, és más típusú kockázatcsökkentő intézkedések kerültek bevezetésre. Hasznos lenne egy hosszú távú vizsgálati protokoll kidolgozása annak érdekében, hogy a célzott monitorozás biztosított legyen anélkül, hogy az Etikai Bizottságokhoz kelljen fordulni a protokollok ismételt jóváhagyásáért.

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 PASS vizsgálat végső jelentése által érintett készítmények forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) módosítani kell.

II. 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(ei)nek feltételeibe bevezetendő módosítások

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

A valproát hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedély(ei)nek jogosultjai gyógyszerhasználati vizsgálatot fognak elvégezni annak felmérésére, hogy mennyire hatékonyak az új kockázatesökkentő intézkedések, és hogy tovább jellemezzék a valproát gyógyszerfelírási szokásait. A forgalomba hozatali engedély(ei)nek jogosultjait arra ösztönzik, hogy bővítsék a folyamatban lévő gyógyszerfelhasználási tanulmányt (DUS). A protokollt az 2001/83/EK irányelv 107n. cikkének (1) bekezdése szerint kell benyújtani. Az első időközi jelentést be kell nyújtani a PRAC-nak: A további időközi jelentéseket ettől kezdve 6 havonta kell az első 2 évben benyújtani a PRAC-nak A végső vizsgálati jelentés benyújtása a PRAC-nak:	A CMDh állásfoglalását/a Bizottsági határozatot követő 6 hónapon belül. A vizsgálati protokoll jóváhagyását követő 12 hónapon belül. A vizsgálati protokoll jóváhagyását követő 48 hónapon belül.
--	--

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2026. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása az illetékes nemzeti hatóságokhoz:	2026. szeptember 7.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2026. november 5.