

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het niet-interventioneel opgelegde PASS-eindrapport voor het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof valproaat bevat(ten) en waarop het PASS-eindrapport betrekking heeft, zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

De resultaten van deze studie benadrukten dat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (*women of child-bearing potential*, WCBP) met epilepsie of bipolaire stemmingsstoornis (*bipolar disorder*, BP) de stopzetting van valproaat (VPA) na chronisch gebruik in de helft van de gevallen werd gehandhaafd, vooral bij jonge vrouwen bij wie de ziekte gestabiliseerd was.

De belangrijkste conclusie dat ongeveer de helft van de stopzettingen werd aangehouden, werd door het PRAC onderschreven, hoewel er nog steeds grote onzekerheden zijn. Een grotere ernst van de ziekte en een hogere leeftijd worden in verband gebracht met de herintroductie van VPA, wat zou kunnen wijzen op de noodzaak om terugvallen te behandelen, maar ook op de behoefte of intentie om zwanger te worden. Factoren die onafhankelijk van elkaar verband hielden met succesvolle stopzetting van VPA waren jongere leeftijd, kortere voorgeschiedenis van de ziekte, een betere opvolging van de vrouwen met meer klinische en medische onderzoeken, een afbouwfase vóór stopzetting van de dosis VPA en voortgezet gebruik van eerdere specifieke geneesmiddelen. De beperkingen en het risico op residuele verstoring werden ook besproken door het PRAC.

Het PRAC merkte ook op dat een geplande zwangerschap, gepaard gaande met een afbouw van de dosis, een sterke positieve factor was voor succesvolle stopzetting van VPA. Dit is een resultaat dat verwacht kon worden, maar deze doelpopulatie maakt slechts een beperkt deel uit van de doelgroep inzake indicaties en risicobeperkende maatregelen voor valproaat.

Tot slot is het PRAC het ermee eens dat de wettelijke implicaties van de resultaten beperkt zijn en dat deze geen effect hebben op de baten-risicobalans van het product, en dat uit deze resultaten geen maatregelen ten aanzien van wet-/regelgeving kunnen worden afgeleid. Het consortium van houders van een vergunning voor het in de handel brengen wordt echter sterk aangemoedigd om de resultaten van deze studie in een wetenschappelijk tijdschrift te publiceren, aangezien het delen van deze resultaten nuttig en relevant zou kunnen zijn voor toekomstig onderzoek over dit onderwerp.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof valproaat bevat(ten) en waarop het PASS-eindrapport betrekking heeft, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft.

De CMD(h) heeft als standpunt dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten waarop dit PASS-eindrapport betrekking heeft, moet(en) worden gewijzigd.

Bijlage II

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van geneesmiddel(en) met de werkzame stof valproaat, met betrekking tot het niet-interventioneel opgelegde PASS-eindrapport

De houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen schrapt/schrappen de volgende voorwaarde (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

<p>Observationele studie ter beoordeling en identificatie van de beste praktijken voor het overschakelen van valproaat in de klinische praktijk (VALNAC09344)</p> <p>Studie uit te voeren door een consortium van vergunninghouders</p>	Indiening van het protocol	Tegen 30 nov 2018
	Eerste tussentijdse rapport	<p>Binnen 12 maanden na goedkeuring van het studieprotocol.</p> <p>Verdere tussentijdse rapporten moeten gedurende de eerste 2 jaar zesmaandelijks worden ingediend bij het PRAC</p>
	Definitief studierapport	Binnen 48 maanden na goedkeuring van het studieprotocol

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	22 december 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	22 februari 2024