

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS), продължение на проучването за лекарствена употреба (drug utilisation study, DUS ext.) за оценка на въздействието на мерките за свеждане на риска до минимум (risk minimisation measures, RMMs) и програмата за предпазване от бременност (pregnancy prevention programme, PPP) при жени с детероден потенциал (women of childbearing potential, WCBP) в Европа чрез използване на базирани данни, за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество валпроат и попадащ(и) в обхвата на окончателния доклад от PASS, научните заключения са, както следва:

Данните от DUS ext. допълват резултатите от анкетата, проведена сред медицински специалисти (healthcare professionals, HCPs) и пациенти (оценена в рамките на процедура номер EMEA-H-N-PSR-J-0036), като показват, че въпреки познаването на рисковете и условията на предписване, лекарите все още съобщават за предписване на валпроат на момичета и жени с детероден потенциал, дори ако алтернативни възможности за лечение са налични, или на WCBP, които не използват ефективна контрацепция.

PRAC счита, че от регулаторна гледна точка, прилаганите понастоящем допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум (additional risk minimisation measures, aRMM) са актуални, пълни и тествани от потребителите, и са съобразени с всички съответни групи HCP и пациенти. Следователно в този момент не е оправдано актуализиране на aRMM за валпроат или стратегията за свеждане на риска до минимум.

Освен това PRAC посочва, че са необходими допълнителни регулаторни усилия, освен текущото качествено проучване категория 3, проведено за получаване на информация относно потенциалните причини и пречки за ефективното навлизане на PPP за валпроат в клиничната практика. Резултатите от това проучване, първоначално очаквани през третото тримесечие на 2026 г., и сега отложени за четвъртото тримесечие на 2027 г., са необходими за преоценка на настоящите aRMM и цялостната стратегия за свеждане на риска до минимум за валпроат.

Следователно е необходимо проследяване на DUS ext. до третото/четвъртото тримесечие на 2024 г. (поне) или (в идеалния случай) 2025 г., в зависимост от осъществимостта на проучването и крайния срок за подаване на окончателните резултати от проучването, за да се позволи навременна оценка преди или паралелно с резултатите от качествено проучване категория 3. Трябва да се предоставят и анализи на тенденциите, за да се проследят промените във времето от периода преди започването на настоящото DUS ext.

Като се имат предвид ограниченията по отношение на измерването на придържането към PPP, PRAC се съгласява, че проследяването на DUS ext. (също проучване категория 3) може да се фокусира предимно върху моделите на употреба при WCBP, и анализа на случаите с експозиция по време на бременност. В допълнение PRAC изисква от притежателя(ите) на разрешението за употреба (ПРУ) да предложи(ат) DUS ext. проучване, което да проследява непрекъснато ефективността на PPP, с фокус върху моделите на употреба при WCBP и честотата (incidence rates, IRs) на експозиция по време на бременност. Такова PASS трябва да се планира за по-дълъг период, за да се позволи постоянно проследяване на изпълнението на PPP и да се предоставят данни за важни резултати от PPP на редовни интервали от време. За целите/крайните точки, свързани с проследяването на придържането към елементите на PPP, PRAC препоръчва те да бъдат стеснени/пригодени така, че да обхващат онези държави/елементи, които могат да бъдат надеждно измерени, и да се фокусират върху моделите на употреба при WCBP и честотата (IRs) на експозиция по време на бременност и ключовите елементи на PPP, за да се:

- опише употребата на валпроат при WCBP по държави, по показание и по тип потребител.

- посочи делът на WCBP с предходна употреба на лекарствения продукт по държави, по показание и по тип потребител.

- посочи честотата на случаи на бременност с експозиция на валпроат (включително жени, които започват валпроат по време на бременността) по държави, по показание и по тип потребител (съществуващи и нови потребители). Трябва също така да се посочи и дялът на жените, които продължават и преустановяват приложението на валпроат по време на бременност.

- предоставят характеристики на случаите на бременност с експозиция (демографски характеристики, показание за употреба [епилепсия, биполарно разстройство, други]), предходно медикаментозно лечение за същите показания преди започване на валпроат) в тези държави, където са налични достатъчно случаи на експозиция по време на бременност.

Протоколът на DUS ext. проучване категория 3 трябва да бъде подаден за оценка от PRAC в рамките на 6 месеца след завършване на текущата процедура. ППУ трябва да обмисли(ят) и включи(ат) допълнителни държави-членки на ЕС (MS), в това проучване, за да предостави(ят) по-представителен общ преглед относно IRs на експозиция на валпроат по време на бременност в държавите от ЕС. Обратно, данни от Обединеното кралство (UK) може да не са необходими, като се има предвид, че е извън юрисдикцията на ЕС и са въведени различен тип RMM. Въвеждането на дългосрочен протокол на проучването би било полезно, за да се осигури целенасочено проследяване, без да се изисква повторно одобрение на протоколите от Етичните комисии (EC).

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество валпроат и попадащ(и) в обхвата на окончателния доклад от PASS, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), описан(и) по-горе, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация (PI).

CMDh достигна до становището, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащ(и) в обхвата на този окончателен доклад от PASS, трябва да бъде(ат) изменено(и).

Приложение II

Условия на разрешението(ята) за употреба

Промени в условията на разрешението(ята) за употреба на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество валпроат, попадащи в обхвата на окончателния доклад от наложеното неинтервенционално PASS

Притежателят(ите) на разрешението за употреба трябва да премахне(ат) следното(ите) условие(я) (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан).

ПРУ на лекарствени продукти с вещества, свързани с валпроат ще проведе проучване за употреба на лекарства, за да оцени ефективността на нови мерки за свеждане на риска до минимум и по нататъшно характеризиране на моделите за предписване на валпроат. ПРУ се насърчават да разширят текущото проучване за употреба на лекарства (DUS). Протоколът да се подаде съгласно Член 107n (1) на Директива 2001/83/ЕС: Първи междинен доклад трябва да се подаде до PRAC: Следващи междинни доклади трябва да се подават до PRAC на всеки 6 месеца след това за първите 2 години Окончателният доклад трябва да се подаде до PRAC:	В рамките на 6 месеца след CMDh епорузумение/решение на комисиите. В рамките на 12 месеца след одобрение на протокола на проучването. В рамките на 48 месеца след одобрение на протокола на проучването.
--	--

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2026, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	7 септември 2026 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	5 ноември 2026 г.