

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy neintervenci peregistrační studie bezpečnosti (PASS), konkrétně rozšíření studie využívání léčivých přípravků (DUS ext.) k vyhodnocení dopadu opatření k minimalizaci rizik a Programu prevence početí (PPP) u žen, které mohou otěhotnět, v Evropě s využitím databází, pro léčivé přípravky obsahující léčivou látku valproát, kterých se závěrečná zpráva studie PASS týká, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Zjištění rozšíření DUS doplnila výsledky průzkumu mezi zdravotnickými pracovníky a pacientkami (hodnoceného v rámci procedury EMEA-H-N-PSR-J-0036) a ukázala, že i přes znalost rizik a podmínek předepisování lékaři stále hlásili předepisování valproátu dívkám a ženám, které mohou otěhotnět, a to i v případech, kdy jsou k dispozici alternativní možnosti léčby, nebo ženám, které mohou otěhotnět, nepoužívajícím účinnou antikoncepci.

Výbor PRAC konstatoval, že z regulačního hlediska jsou současně zavedená další opatření k minimalizaci rizik aktuální, kompletní, uživatelsky testovaná a přizpůsobená všem relevantním skupinám zdravotnických pracovníků i pacientů. Proto v tuto chvíli není odůvodněna aktualizace dalších opatření k minimalizaci rizik pro valproát ani celková strategie minimalizace rizik.

Výbor PRAC dále uvedl, že vedle probíhající kvalitativní studie kategorie 3, prováděné za účelem získání informací o možných důvodech a překážkách účinné implementace PPP pro valproát v klinické praxi, jsou nezbytná další regulační opatření. Výsledky této studie, původně očekávané ve 3. čtvrtletí 2026 a nyní odložené na 4. čtvrtletí 2027, jsou nezbytné k přehodnocení současných dalších opatření k minimalizaci rizik a celkové strategie minimalizace rizik pro valproát.

Je proto zapotřebí pokračovat v rozšíření DUS minimálně do 3./4. čtvrtletí 2024, případně ideálně do roku 2025, v závislosti na proveditelnosti studie a termínu předložení konečných výsledků studie, aby bylo možné jejich včasné hodnocení před výsledky kvalitativní studie kategorie 3 nebo současně s nimi. Mají být také předloženy analýzy trendů pro sledování změn v čase od období před zavedením současného rozšíření DUS.

S ohledem na omezení týkající se měření souladu s požadavky PPP výbor PRAC souhlasil s tím, že pokračování tohoto rozšíření DUS (rovněž studie kategorie 3) se může zaměřit především na vzorce používání u žen, které mohou otěhotnět, a analýzu exponovaných těhotenství. Kromě toho výbor PRAC vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby navrhli studii rozšíření DUS, která by kontinuálně monitorovala účinnost PPP se zaměřením na vzorce používání u žen, které mohou otěhotnět, a incidenci exponovaných těhotenství. Taková studie PASS má být plánována na delší období, aby umožnila kontinuální sledování fungování PPP a poskytovala údaje o důležitých výsledcích PPP v pravidelných časových intervalech. Pokud jde o cíle a sledované ukazatele související s monitorováním dodržování prvků PPP výbor PRAC doporučil je zúžit nebo upravit na ty země a prvky, které lze spolehlivě měřit, a zaměřit se zejména na vzorce používání u žen, které mohou otěhotnět, incidenci exponovaných těhotenství a klíčové prvky PPP, aby bylo možné:

- popsat používání valproátu u žen, které mohou otěhotnět, podle jednotlivých zemí, indikací a typu uživatelů
- uvést podíl žen, které mohou otěhotnět, s předchozím užíváním léčivých přípravků podle země, indikace a typu uživatelů
- poskytnout míry incidence těhotenství exponovaných valproátu (včetně žen, které zahájily užívání valproátu během těhotenství) podle země, indikace a typu uživatelů (prevalentní i incidentní uživatelky). Mají být také uvedeny podíly žen, které během těhotenství v léčbě valproátem pokračovaly nebo ji ukončily;
- poskytnout charakteristiky exponovaných těhotenství (demografické charakteristiky, indikace k použití [epilepsie, bipolární porucha, jiné], užívání předchozích léčivých přípravků pro indikace

valproátu před zahájením užívání valproátu) v těch zemích, kde je k dispozici dostatečný počet exponovaných těhotenství.

Protokol pro studii rozšíření DUS kategorie 3 má být předložen k hodnocení výborem PRAC do 6 měsíců od ukončení této procedury. Držitelé rozhodnutí o registraci mají zvážit zahrnutí dalších členských států EU do této studie, aby byl získán reprezentativnější přehled o incidenci těhotenství exponovaných valproátu v zemích EU. Naopak údaje ze Spojeného království nemusí být nezbytné, protože se jedná o jurisdikci mimo EU, ve které byl zaveden jiný typ opatření k minimalizaci rizik. Zavedení dlouhodobého studijního protokolu by bylo užitečné pro zajištění cíleného monitorování bez nutnosti opakovaného schvalování protokolů etickými výbory.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie pro léčivý přípravek (přípravky) obsahující léčivou látku valproát a dotčeného/ných závěrečnou zprávou studie PASS skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik výše uvedeného/ných léčivého přípravku (přípravků) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla k závěru, že registrace léčivých přípravků, kterých se tato závěrečná zpráva studie PASS týká, má být změněna.

Příloha II

Podmínky rozhodnutí o registraci

Změny, které mají být provedeny v registraci (registracích) léčivého přípravku (přípravků) obsahujících léčivou látku valproát dotčeného/ných závěrečnou zprávou uložené neintervenční PASS.

Držitel/držitelé rozhodnutí o registraci má vyjmout následující podmínky (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~).

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících valproát by měli provést studii užívání léků s cílem posoudit účinnost nových opatření k minimalizaci rizik a provést další charakterizaci preskripčních vzorů valproátu. Podporuje se, aby držitelé rozhodnutí o registraci rozšířili probíhající studii užívání léků (DUS). Protokol, který má být předložen v souladu s čl. 107n odst. 1 směrnice 2001/83/ES: Výboru PRAC by měla být předložena první průběžná zpráva: Další průběžné zprávy by měly být předkládány výboru PRAC v intervalu 6 měsíců po dobu prvních 2 let. Závěrečná zpráva ze studie musí být předložena výboru PRAC:	do 6 měsíců od rozhodnutí Komise do 12 měsíců od schválení protokolu studie do 48 měsíců od schválení protokolu studie
---	--

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2026
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	7. září 2026
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	5. listopadu 2026