

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća obveznog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS), nastavka ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka (engl. *drug utilisation study extension*, DUS ext.) za procjenu utjecaja mjera minimizacije rizika (MMR) i programa prevencije trudnoće u žena reproduktivne dobi u Europi, korištenjem baza podataka, za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat i na koji(e) se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nalazi nastavka ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka (DUS ext.) nadopunili su rezultate ankete zdravstvenih radnika i bolesnika (ocijenjene u okviru postupka broj EMEA-H-N-PSR-J-0036) koja je pokazala da su, unatoč poznavanju rizika i uvjeta propisivanja, liječnici i dalje izvijestili o propisivanju valproata djevojkama i ženama reproduktivne dobi, čak i ako su dostupne zamjenske mogućnosti liječenja, ili ženama reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

PRAC smatra da su, s regulatorne strane, trenutno implementirane dodatne MMR ažurirane, potpune i ispitane od strane korisnika te prilagođene svim relevantnim skupinama zdravstvenih radnika i bolesnika. Stoga u ovom trenutku nije opravdano ažuriranje dodatnih MMR za valproat ili strategije minimiziranja rizika.

Nadalje, PRAC je prenio da su potrebni daljnji regulatorni naponi, osim tekućeg kvalitativnog ispitivanja kategorije 3, koje se provodi kako bi se prikupile informacije o potencijalnim razlozima i preprekama za učinkovito prihvaćanje programa prevencije trudnoće kod upotrebe valproata u kliničkoj praksi. Rezultati ovog ispitivanja, koji su inicijalno očekivani u trećem tromjesečju 2026., a sada su odgođeni do četvrtog tromjesečja 2027., potrebni su za ponovnu procjenu važećih dodatnih MMR i ukupne strategije minimiziranja rizika za valproat.

Stoga je potrebno praćenje nastavka ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka, (najmanje) do trećeg/četvrtog tromjesečja 2024. ili (idealno) 2025., ovisno o izvedivosti ispitivanja i roku za dostavu konačnih rezultata ispitivanja, kako bi se omogućila pravovremena ocjena prije ili istovremeno s rezultatima kvalitativnog ispitivanja kategorije 3. Također je potrebno dostaviti analize trendova kako bi se pratile promjene tijekom vremena od razdoblja prije implementacije tekućeg ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka.

Uzimajući u obzir ograničenja u vezi s mjerenjem usklađenosti s programom prevencije trudnoće, PRAC se složio da se praćenje ovog nastavka ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka (također ispitivanja kategorije 3) može primarno usredotočiti na obrasce korištenja kod žena reproduktivne dobi i analizu izloženih trudnoća. Dodatno, PRAC je zatražio od nositelja odobrenja da predlože nastavak ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka koji bi kontinuirano pratio učinkovitost programa prevencije trudnoće, s naglaskom na obrasce korištenja u žena reproduktivne dobi i stope incidencije izloženih trudnoća. Takvo PASS ispitivanje trebalo bi se planirati za dulje razdoblje kako bi se omogućilo kontinuirano praćenje učinka programa prevencije trudnoće i kako bi se dostavili podaci o važnim ishodima programa prevencije trudnoće u redovitim vremenskim intervalima. Za ciljeve/mjere ishoda vezane uz praćenje usklađenosti s elementima programa prevencije trudnoće, PRAC je predložio da ih se suzi/prilagodi na one države/elemente koji se mogu pouzdano izmjeriti i da se usredotoče na obrasce korištenja kod žena reproduktivne dobi i stope incidencije izloženih trudnoća i ključne elemente programa prevencije trudnoće, kako bi se:

- Opisala upotreba valproata kod žena reproduktivne dobi po državi, po indikaciji i vrsti korisnice.
- Naveo udio žena reproduktivne dobi koje su prethodno upotrebljavale lijek po državi, po indikaciji i vrsti korisnice.
- Navela stopa incidencije trudnoća izloženih valproatu (uključujući žene koje započinju s valproatom tijekom trudnoće) po državi, po indikaciji i vrsti korisnice (prevalentna i incidentna). Također treba navesti udjele žena koje nastavljaju i prekidaju liječenje valproatom tijekom trudnoće.

- Navele karakteristike izloženih trudnoća (demografske karakteristike, indikacija za uporabu [epilepsija, bipolarni poremećaj, ostalo], korištenje prethodnih lijekova za indikacije valproata prije početka liječenja valproatom) u onim državama u kojima je dostupan dovoljan broj izloženih trudnoća.

Protokol za nastavak ispitivanja načina propisivanja i primjene lijeka kategorije 3 treba podnijeti na ocjenu PRAC-u u roku od 6 mjeseci nakon završetka tekućeg postupka. Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju razmotriti i uključiti dodatne države članice EU-a u ovo ispitivanje kako bi pružili reprezentativniji pregled u vezi stopa incidencije za trudnoće izložene valproatu u državama EU-a. Suprotno tome, podaci iz Ujedinjenog Kraljevstva možda neće biti potrebni s obzirom na to da se radi o jurisdikciji izvan EU-a u kojoj je provedena drugačija vrsta MMR-a. Uspostavljanje dugoročnog protokola ispitivanja bilo bi korisno kako bi se osiguralo usmjereno praćenje bez potrebe za ponovljenim odobrenjima protokola od strane Etičkih povjerenstava.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka o rezultatima ispitivanja lijeka(ova) koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat i na koje se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika gore navedenog(ih) lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na koje se odnosi ovo završno izvješće PASS ispitivanja.

Prilog II.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Izmjene koje treba unijeti u uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat, a na koje se odnosi završno izvješće obveznog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS)

Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet će ukloniti sljedeći(e) uvjet(e) (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže tvari srodne valproatu moraju provesti ispitivanje načina propisivanja i primjene lijeka kako bi ocijenili učinkovitost novih mjera minimizacije rizika i dodatno okarakterizirali obrasce propisivanja valproata. Nositelji odobrenja potiču se da produže tekuće ispitivanje načina propisivanja i primjene lijeka (engl. <i>drug utilisation study extension, DUS</i>). Protokol koji se podnosi u skladu s člankom 107n (1) Direktive 2001/83/EC: Prvo privremeno izvješće treba dostaviti PRAC-u: Daljnja privremena izvješća treba dostaviti PRAC-u svakih 6 mjeseci tijekom prve 2 godine. Završno izvješće o ispitivanju treba dostaviti PRAC-u:	Unutar 6 mjeseci od suglasnosti CMDh-a/odluke Komisije. Unutar 12 mjeseci nakon odobrenja protokola studije. Unutar 48 mjeseci nakon odobrenja protokola studije.
--	---

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2026.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	07. rujna 2026.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	05. studenog 2026.