

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu rannsóknar á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS), framlengingu á rannsókn á lyfjanotkun (drug utilisation study extension) til að meta áhrif aðgerða til að draga úr áhættu (risk minimisation measures (RMMs)) og áætlun til að koma í veg fyrir þungun (pregnancy prevention programme (PPP)) hjá konum sem geta orðið þungaðar í Evrópu, með því að nota gagnagrunna, fyrir lyfið/lyfin sem innihalda virka efnið valproat og sem lokaskýrsla PASS tekur til, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Niðurstöður úr framlengingunni á rannsókn á lyfjanotkun studdu niðurstöður úr könnun meðal heilbrigðisstarfsfólks og sjúklinga (metið innan ferilsnúmers EMEA-H-N-PSR-J-0036) sem sýndu að, þrátt fyrir þekkingu á áhættu og skilyrðum fyrir ávísun, greindu læknar enn frá því að þeir ávísi valproati til stúlkna og kvenna sem geta orðið þungaðar, jafnvel þótt önnur meðferðarúrræði séu í boði, eða til kvenna sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.

PRAC telur, út frá skráningarsjónamiði, að núgildandi viðbótaraðgerðir til að draga úr áhættu séu uppfærðar, fullnægjandi og notendaprófaðar, og sniðnar að öllum viðeigandi hópum heilbrigðisstarfsfólks og sjúklinga. Því sé ekki ástæða til að uppfæra aðgerðir til að draga úr áhættu (RMM) eða áætlun til að draga úr áhættu á þessum tímapunkti.

Enn fremur kom PRAC því á framfæri að frekari skráningarvinna væri nauðsynleg, burtséð frá yfirstandandi eigindlegri rannsókn í flokki 3 sem gerð er til að fá innsýn í hugsanlegar ástæður og hindranir fyrir skilvirkri upptöku PPP í klínískri notkun. Niðurstöður þessarar rannsóknar, sem upphaflega var gert ráð fyrir á þriðja ársfjórðungi 2026 en hefur nú seinkað til fjórða ársfjórðungs 2027, eru nauðsynlegar til að endurmeta núverandi aðgerðir til að draga úr áhættu og heildaráætlun til að draga úr áhættu af valproati.

Því er þörf á eftirfylgni með framlengingunni á rannsókn á lyfjanotkun fram til þriðja/fjórða ársfjórðungs 2024 (að lágmarki) eða (helst) 2025 eftir því hvort rannsóknin sé framkvæmanleg og hvenær skila á lokaniðurstöðum hennar, til að hægt sé að meta þær tímanlega fyrir eða samhliða niðurstöðum eigindlegu rannsóknarinnar í flokki 3. Einnig ætti að leggja fram leitnigreiningu (trend analysis) til að fylgjast með breytingum með tímanum frá tímabilinu áður en núverandi framlenging á rannsókn á lyfjanotkun var innleidd.

Með hliðsjón af takmörkunum varðandi mælingar á fylgni við PPP samþykkti PRAC að eftirfylgni með þessari framlengingu á rannsókn á lyfjanotkun (einnig rannsókn í flokki 3) geti fyrst og fremst beinst að notkunarmynstri hjá konum sem geta orðið þungaðar og greiningu á þungunum þar sem útsetning hefur orðið. Að auki óskaði PRAC eftir því að markaðsleyfishafinn (markaðsleyfishafarnir) legði fram tillögu að framlengingu á rannsókn á lyfjanotkun sem myndi fylgjast stöðugt með virkni PPP, með áherslu á notkunarmynstur hjá konum sem geta orðið þungaðar og tíðni þungana þar sem útsetning hefur orðið. Slíka PASS rannsókn ætti að skipuleggja til lengri tíma til að hægt sé að hafa stöðugt eftirlit með PPP og til að afla gagna um mikilvægar niðurstöður PPP með reglulegu millibili. Hvað varðar markmið/endapunkta sem tengjast eftirliti með fylgni við þætti PPP lagði PRAC til að þrengja/aðlaga þá að þeim löndum/þáttum sem hægt er að mæla á áreiðanlegan hátt og einbeita sér að notkunarmynstri hjá konum sem geta orðið þungaðar og tíðni þungana þar sem útsetning verður og lykilþáttum PPP til að:

- Lýsa notkun valproats hjá konum sem geta orðið þungaðar eftir löndum, ábendingu og tegund notanda.
- Sýna hlutfall kvenna sem geta orðið þungaðar sem hafa notað lyf áður eftir löndum, ábendingu og tegund notanda.
- Sýna tíðni þungana þar sem útsetning hefur orðið (þar með talið konur sem hefja meðferð með valproati á meðgöngu) eftir löndum, ábendingu og tegund notanda (tíð eða einstaka notkun). Einnig skal veita

upplýsingar um hlutfall kvenna sem halda áfram að nota valproat á meðgöngu og þeirra sem hætta að nota valproat á meðgöngu.

- Lýsa einkennum útsettra þungana (lýðfræðileg einkenni, ábendingar fyrir notkun [flogaveiki, geðhvarfasýki, annað]), notkun fyrri lyfja við ábendingum fyrir notkun valproats áður en meðferð með valproati hófst, í þeim löndum þar sem nægilegar margar útsettar þunganir eru til staðar.

Leggja skal fram rannsóknaráætlun fyrir framlenginguna á rannsókn á lyfjanotkun af flokki 3 til mats hjá PRAC innan 6 mánaða eftir að núverandi ferli lýkur. Markaðsleyfishafinn (markaðsleyfishafarnir) ætti að íhuga að bæta fleiri aðildarríkjum ESB við rannsóknina til að veita betri yfirsýn yfir tíðni þungana þar sem fóstur hefur orðið útsett fyrir valproati í löndum ESB. Aftur á móti eru gögn frá Bretlandi hugsanlega ekki nauðsynleg í ljósi þess að lögsagnarumdæmi þess er utan ESB og aðrar aðgerðir til að draga úr áhættu (RMM) hafa verið innleiddar. Gagnlegt væri að koma á langvarandi rannsóknaráætlun til að tryggja markvisst eftirlit án þess að þurfa endurtekið samþykki siðanefndar fyrir rannsóknaráætlunum.

CMDh samþykkir vísindalegar niðurstöður PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir niðurstöður rannsóknarinnar fyrir lyfið/lyfin sem innihalda virka efnið valproat og sem lokaskýrsla PASS tekur til, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem tilgreind eru hér að framan sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) fyrir lyfin sem þessi lokaskýrsla PASS tekur til skuli breytt.

Viðauki II

Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Breytingar sem gera skal á skilyrðum markaðsleyfis (markaðsleyfa) lyfs (lyfja) sem innihalda virka efnið valproat og sem lokaskýrsla PASS tekur til

Markaðsleyfishafi (markaðsleyfishafar) skulu fjarlægja eftirfarandi skilyrði (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður).

Markaðsleyfishafar lyfja sem innihalda efni sem eru skyld valproati skulu framkvæma rannsókn á lyfjanotkun til að meta áhrif nýrra aðgerða til að draga úr áhættu og til að skilgreina nánar ávísunarmynstur fyrir valproat. Markaðsleyfishafar eru hvattir til að framlengja yfirstandandi rannsókn á lyfjanotkun. Leggja skal fram rannsóknaráætlun í samræmi við grein 107n (1) í tilskipun 2001/83/EB: Leggja skal fram fyrstu bráðabirgðaskýrsluna til PRAC: Frekari bráðabirgðaskýrslur skal leggja fram til PRAC á 6 mánaða fresti eftir það fyrstu 2 árin. Leggja skal fram loka rannsóknarskýrsluna til PRAC:	Innan 6 mánaða frá samþykki CMDh/ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar. Innan 12 mánaða frá samþykki rannsóknaráætlunarinnar. Innan 48 mánaða frá samþykki rannsóknaráætlunarinnar.
--	--

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júlí 2026
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	7. september 2026
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	5. nóvember 2026