

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto neintervencinio įpareigotojo poregistracinio saugumo tyrimo (PST) galutinės ataskaitos vertinimo ataskaitą (VA) ir vaistinio preparato suvartojimo tyrimo pratęsimą (VPST pr.), skirtą įvertinti rizikos mažinimo priemonių (RMP) ir nėštumo prevencijos programos (NPP) poveikį vaisingoms moterims (VM) Europoje, naudojant duomenų bazes, vaistiniam (-s) preparatui (-ams), kurio (-ų) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato ir kuriam (-ems) taikoma PST galutinė ataskaita, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

VPST pr. duomenys papildė sveikatos priežiūros specialistų (SPS) bei pacientų apklausos rezultatus (vertinimo procedūros numeris EMEA-H-N-PSR-J-0036) ir parodė, kad, nepaisant žinių apie riziką ir skyrimo sąlygas, gydytojai vis tiek nurodė skiriantys valproatą moteriškos lyties vaikams ir VM, net jei yra alternatyvių gydymo galimybių, arba VM, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos.

PRAC mano, kad reguliavimo požiūriu šiuo metu taikomos papildomos RMP (pRMP) yra aktualios, išsamios, išbandytos naudotojų ir pritaikytos visoms susijusioms sveikatos priežiūros specialistų grupėms bei pacientams. Todėl šiuo metu nėra priežasčių atnaujinti valproato pRMP ar rizikos mažinimo strategiją.

Be to, *PRAC* nurodė, kad, be šiuo metu vykdomo 3 kategorijos kokybinio tyrimo, kuriuo siekiama gauti informacijos apie galimas priežastis ir kliūtis, trukdančias veiksmingai taikyti valproato NPP klinikinėje praktikoje, būtinos papildomos reguliavimo priemonės. Šio tyrimo rezultatai, kurių iš pradžių buvo tikimasi 2026 m. trečiąjį ketvirtį, o dabar jų pateikimas atidėtas iki 2027 m. ketvirtojo ketvirčio, yra reikalingi siekiant iš naujo įvertinti dabartines pRMP ir bendrąją valproato rizikos mažinimo strategiją.

Todėl būtina tęsti VPST pr. stebėseną bent iki 2024 m. III–IV ketvirčio arba (idealiu atveju) iki 2025 m., priklausomai nuo tyrimo įgyvendinamumo ir galutinių tyrimo rezultatų pateikimo termino datos, kad būtų galima laiku atlikti vertinimą prieš 3 kategorijos kokybinio tyrimo rezultatų paskelbimą arba kartu su juo. Taip pat turi būti pateiktos tendencijų analizės, kad būtų galima stebėti pokyčius laikui bėgant nuo laikotarpio prieš dabartinio VPST pr. įgyvendinimo pradžią.

Atsižvelgdamas į apribojimus, susijusius su atitikties NPP vertinimu, *PRAC* sutiko, kad tolesnis šio VPST pr. stebėsenos tęsimas (taip pat priskiriamas 3 kategorijos tyrimui) daugiausia dėmesio gali skirti vaistinio preparato vartojimo VM modeliams ir ekspozicijos nėštumo laikotarpiu analizei. Be to, *PRAC* paprašė registruotojo (-ų) pasiūlyti VPST pr. tyrimą, kurio metu būtų toliau nuolat stebimas NPP veiksmingumas, daugiausia dėmesio skiriant vartojimo VM modeliams ir ekspozicijos nėštumo laikotarpiu pasireiškimo dažniui (angl. *incidence rate*, IR). Toks PST turi būti planuojamas ilgesniam laikotarpiui, kad būtų galima nuolat stebėti NPP veiksmingumą ir reguliariais laiko intervalais teikti duomenis apie svarbias NPP baigtis. Dėl tikslų / vertinamųjų baigčių, susijusių su atitikties NPP elementams stebėjimu, *PRAC* nurodė juos susiaurinti / pakoreguoti taip, kad apimtų tik tuos elementus ir tas šalis, kuriuos ir kuriose tai galima patikimai įvertinti, daugiausia dėmesio skiriant vartojimo VM modeliams ir ekspozicijos nėštumo laikotarpiu pasireiškimo dažniui (angl. *incidence rate*, IR) bei pagrindiniams NPP elementams, siekiant:

- aprašyti valproato vartojimą VM pagal šalis, indikacijas ir vartotojų tipus;
- nurodyti VM, kurios jau anksčiau vartojo vaistinių preparatų, dalį pagal šalis, indikacijas ir vartotojų tipus;
- pateikti valproato ekspozicijos nėštumo laikotarpiu (apimant moteris, kurios valproato vartojimą pradėjo nėštumo laikotarpiu) IR pagal šalis, indikacijas ir vartotojų tipus (vartojimas nėštumo laikotarpiu tęstas ir vartojimas nėštumo laikotarpiu pradėtas). Taip pat turi būti nurodyta dalis moterų, kurios nėštumo metu tęsė valproato vartojimą ir kurios jo vartojimą nutraukė;
- pateikti ekspozicijos nėštumo laikotarpiu charakteristikas (demografines charakteristikas, vartojimo indikacijas [epilepsija, bipolinis sutrikimas, kitos]), ankstesnį vaistinių preparatų, skirtų tokioms pat kaip valproato indikacijoms, vartojimą prieš pradedant vartoti valproatą) tose šalyse, kuriose yra pakankamai duomenų apie ekspoziciją nėštumo laikotarpiu.

3 kategorijos VPST pr. tyrimo protokolas turi būti pateiktas *PRAC* vertinimui per 6 mėnesius po dabartinės procedūros užbaigimo. Registruotojas (-i) turi apsvarstyti galimybę įtraukti į šį tyrimą

papildomas ES valstybes nares (VN), kad būtų pateikta reprezentatyvesnė apžvalga apie valproato ekspozicijos neštumo laikotarpiu dažnį ES šalyse. Kita vertus, duomenys iš Jungtinės Karalystės (JK) gali būti nereikalingi, atsižvelgiant į tai, kad JK yra jurisdikcija už ES ribų ir joje buvo įgyvendintos kitokio tipo RMP. Būtų naudinga parengti ilgalaikio tyrimo protokolą, siekiant užtikrinti tikslią stebėseną be būtinybės pakartotinai gauti etikos komitetų (EK) leidimą protokolams.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl vaistinio (-ų) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato, tyrimo rezultatų ir kuriam (-ams) taikoma PST galutinė ataskaita, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad minėto (-ų) vaistinio (-ų) preparato (-ų) naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, jei bus atlikti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų (VPID) pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad reikia keisti vaistinių preparatų, susijusių su šio PST galutine ataskaita, registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygas.

II priedas

Registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygos

Pakeitimai, kuriuos reikia atlikti vaistinio (-ų) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato ir kuriam (-ems) taikoma neintervencinio įpareigotojo PST galutinė ataskaita, registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygoms

Registruotojas (-i) turi pašalinti toliau nurodytą (-as) sąlygą (-as) (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~).

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra medžiagų, susijusių su valproatu, registruotojas (-i) turi atlikti vaistinių preparatų suvartojimo tyrimą, kad būtų įvertintas naujų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumas ir papildomai apibūdinti valproato skyrimo modeliai. Registruotojai yra skatinami pratęsti šiuo metu vykdomą vaistinių preparatų suvartojimo tyrimą (VPST). Protokolas turi būti pateiktas PRAC pagal Direktyvos 2001/83/EB 107n (1) straipsnį: Pirmoji tarpinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta <i>PRAC</i>: Tolesnės tarpinės ataskaitos turi būti pateikiamos PRAC kas 6 mėnesius pirmųjų 2 metų laikotarpiu Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta <i>PRAC</i>:	Per 6 mėnesius nuo CMDh susitarimo / Komisijos sprendimo. Per 12 mėnesių nuo tyrimo protokolo patvirtinimo. Per 48 mėnesius nuo tyrimo protokolo patvirtinimo.
---	---

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2026 m. liepos mėn. <i>CMDh</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2026-09-07
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2026-11-05