

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu (*assessment report — AR*) par obligātā neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (*post authorisation safety study — PASS*) galaziņojumu, kā arī zāļu lietošanas pētījuma pagarinājumu (*drug utilisation study extension — DUS ext.*), lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu (*risk minimisation measures — RMM*) un grūtniecības nepieļaušanas programmas (*pregnancy prevention programme — PPP*) ietekmi uz sievietēm reproduktīvajā vecumā (*women of childbearing potential — WCBP*) Eiropā izmantojot datubāzes, aktīvo vielu valproātu saturošām zālēm uz kurām attiecināms *PASS* galaziņojums, zinātniskie secinājumi ir šādi.

DUS ext. rezultāti papildināja veselības aprūpes speciālistu (*VAS*) un pacientu aptaujas rezultātus (izvērtēti procedūrā Nr. EMEA-H-N-PSR-J-0036), liecinot, ka, neraugoties uz zināšanām par risku un zāļu parakstīšanas nosacījumiem, ārsti joprojām ziņoja par valproāta parakstīšanu meitenēm un *WCBP*, pat ja ir pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas, vai arī *WCBP*, kuras neizmanto efektīvu kontracepciju.

PRAC uzskatīja, ka no regulatorā viedokļa pašlaik ieviestie papildu *RMM* (*additional RMM — aRMM*) ir aktuāli, pilnīgi, lietotāju pārbaudīti un pielāgoti visām attiecīgajām *VAS* grupām un pacientiem. Tādēļ šobrīd nav pamatojuma valproāta *aRMM* vai riska mazināšanas stratēģijas aktualizēšanai.

Turklāt *PRAC* norādīja, ka papildus pašlaik notiekošajam 3. kategorijas kvalitatīvajam pētījumam, kas tiek veikts, lai iegūtu informāciju par iespējamām iemesliem un šķēršļiem valproāta *PPP* efektīvai īstenošanai klīniskajā praksē, ir nepieciešami turpmāki regulatīvie pasākumi. Šī pētījuma rezultāti, kurus sākotnēji bija paredzēts saņemt 2026. gada 3. ceturksnī, bet kuri tagad ir atlikti līdz 2027. gada 4. ceturksnim, ir nepieciešami, lai atkārtoti izvērtētu pašreizējos *aRMM* un valproāta vispārējo riska mazināšanas stratēģiju.

Tāpēc bija nepieciešama *DUS ext.* uzraudzība vismaz līdz 2024. gada 3./4. ceturksnim vai, vēlams, līdz 2025. gadam, atkarībā no pētījuma īstenojamības un pētījuma galīgo rezultātu iesniegšanas termiņa, lai nodrošinātu savlaicīgu novērtēšanu pirms 3. kategorijas kvalitatīvā pētījuma rezultātiem vai paralēli tiem. Tāpat ir jāsniedz tendenču analīze, lai pārraudzītu izmaiņas laikā kopš pašreizējā *DUS ext.* pirmsieviešanas perioda.

Ņemot vērā ierobežojumus attiecībā uz *PPP* atbilstības novērtēšanu, *PRAC* piekrita, ka šī *DUS ext.* (kā arī 3. kategorijas pētījuma) turpmākā uzraudzība galvenokārt var būt fokusēta uz zāļu lietošanas paradumiem *WCBP* un zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību analīzi. Turklāt *PRAC* pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) (*RAĪ*) ierosināt *DUS ext.* pētījumu, kurā nepārtraukti tiktu uzraudzīta *PPP* efektivitāte, īpašu uzmanību pievēršot zāļu lietošanas paradumiem *WCBP* un zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību sastopamības rādītājiem. Šāds *PASS* būtu jāplāno uz ilgāku laika periodu, lai nodrošinātu nepārtrauktu *PPP* darbības uzraudzību un ar regulāriem laika intervāliem sniegtu datus par būtiskiem *PPP* iznākumiem. Attiecībā uz mērķiem/mērķa kritērijiem, kas saistīti ar atbilstības uzraudzību *PPP* elementiem, *PRAC* aicināja tos sašaurināt/pielāgot tām valstīm/elementiem, ko var ticami izmērīt, un uzmanību koncentrēt uz lietošanas paradumiem *WCBP* un zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību sastopamības rādītājiem, lai:

- aprakstītu valproāta lietošanu *WCBP* pa valstīm, pa indikācijām un lietotāju veidiem;
- sniegtu datus par tādu *WCBP* īpatsvaru, kuras iepriekš lietojušas zāles, pa valstīm, pa indikācijām un lietotāju veidiem;
- sniegtu datus par valproāta iedarbībai pakļauto grūtniecību (tai skaitā sievietēm, kuras sāk lietot valproātu grūtniecības laikā), sastopamību pa valstīm, pa indikācijām un lietotāju veidiem (izplatība un sastopamība). Jāsniedz dati arī par sieviešu īpatsvaru, kuras turpina un pārtrauc valproāta lietošanu grūtniecības laikā;
- sniegtu datus par zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību raksturlielumiem (demogrāfiskie raksturlielumi, lietošanas indikācija [epilepsija, bipolārie traucējumi, citas]), iepriekšējo zāļu lietošanu valproāta indikācijām pirms valproāta lietošanas sākšanas) tajās valstīs, kurās ir pieejams pietiekams zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību skaits.

3. kategorijas *DUS ext.* pētījuma protokols ir jāiesniedz izvērtēšanai *PRAC* 6 mēnešu laikā pēc pašreizējās procedūras pabeigšanas. RAĪ šajā pētījumā būtu jāapsver un jāiekļauj papildu ES dalībvalstis (DV), lai nodrošinātu reprezentatīvāku pārskatu par valproāta iedarbībai pakļauto grūtniecību sastopamību visās ES valstīs. Savukārt dati no Apvienotās Karalistes var nebūt nepieciešami, ņemot vērā, ka tā ir jurisdikcija ārpus ES un tajā ir ieviesti cita veida *RMM*. Būtu lietderīgi izstrādāt ilgtermiņa pētījuma protokolu, lai nodrošinātu mērķtiecīgu uzraudzību, nepieprasot atkārtotu protokolu apstiprināšanu Ētikas komitejās (ĒK).

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pētījuma rezultātiem zālēm, kuras satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām attiecas *PASS* galaziņojums, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība iepriekš minētajām zālēm ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus zālēm, uz kurām attiecas šis *PASS* galaziņojums.

II pielikums

Reģistrācijas apliecības nosacījumi

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu, kuras satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām attiecas obligātā neintervences PASS galaziņojums, reģistrācijas nosacījumos

Reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jāsvītiro šāds(-i) nosacījums(-i) (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**).

Valproātam radniecīgas vielas saturošu zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāveic zāļu lietošanas pētījums, lai novērtētu jauno riska mazināšanas pasākumu efektivitāti un sīkāk aprakstītu valproāta izrakstīšanas paradumus. Reģistrācijas apliecību īpašnieki ir aicināti pagarināt pašreizējo zāļu lietošanas pētījumu (<i>drug utilisation study</i>, DUS). Protokols saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.n panta 1. punktu ir jāiesniedz: Pirmais starpposma ziņojums ir jāiesniedz <i>PRAC</i>: Turpmāki starpposma pārskati ir jāiesniedz <i>PRAC</i> pirmos 2 gadus ik pēc 6 mēnešiem Galīgais pētījuma ziņojums ir jāiesniedz <i>PRAC</i>:	6 mēnešu laikā pēc <i>CMDh</i> vienošanās/ Komisijas lēmuma. 12 mēnešu laikā pēc pētījuma protokola apstiprināšanas. 48 mēnešu laikā pēc pētījuma protokola apstiprināšanas
---	--

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana:	2026. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2026. gada 7. septembris
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2026. gada 5. novembris