

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de Evaluare PRAC pentru raportul final al studiului non-intervențional de siguranță post-autorizare (PASS), respectiv extinderea studiului de utilizare a medicamentului (DUS ext.) pentru evaluarea impactului măsurilor de reducere la minimum a riscurilor (RMM) și a programului de prevenire a sarcinii (PPS) la femeile cu potențial fertil (FPF) din Europa, utilizând baze de date pentru medicamentul(ele) care conțin substanța activă valproat și cu privire la raportul final PASS, concluziile științifice sunt următoarele:

Constatările extinderii studiului de utilizare a medicamentului (DUS ext.) au completat rezultatele sondajului desfășurat în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) și al pacienților (evaluat în cadrul procedurii nr. EMEA-H-N-PSR-J-0036), demonstrând că, în ciuda cunoașterii riscurilor și a condițiilor de prescriere, medicii continuă să raporteze prescrierea valproatului la fete și la femei cu potențial fertil (FPF), inclusiv în situații în care sunt disponibile alternative terapeutice sau la femei cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

PRAC a considerat că, din perspectiva reglementării, măsurile adiționale de reducere la minimum a riscurilor (aRMM) implementate în prezent sunt actualizate, complete, testate în rândul utilizatorilor și adaptate tuturor categoriilor relevante de profesioniști din domeniul sănătății (PDS), precum și pacienților. Prin urmare, în acest moment, nu se justifică actualizarea măsurilor adiționale (aRMM) de reducere la minimum a riscurilor asociate valproatului și nici a strategiei de reducere la minimum a riscurilor.

În plus, PRAC a subliniat că sunt necesare măsuri suplimentare din perspectiva reglementării, pe lângă studiul calitativ aflat în desfășurare, din categoria 3, care este realizat pentru a obține informații privind posibilele motive și bariere care împiedică implementarea eficace a programului de prevenire a sarcinii (PPS) pentru valproat în practica clinică. Rezultatele acestui studiu, preconizate inițial pentru trimestrul III al anului 2026, dar a căror disponibilitate a fost amânată până în trimestrul IV al anului 2027 sunt necesare pentru reevaluarea măsurilor adiționale actuale de reducere la minimum a riscurilor (aRMM), precum și a strategiei generale de reducere la minimum a riscurilor asociate valproatului.

Prin urmare, este necesară continuarea extinderii studiului de utilizare a medicamentului (DUS ext.) cel puțin până în trimestrul III/IV al anului 2024 sau, (ideal), până în anul 2025, în funcție de fezabilitatea studiului și de termenul stabilit pentru depunerea rezultatelor finale ale acestuia, pentru a permite evaluarea în timp util înaintea disponibilității rezultatelor studiului calitativ din categoria 3 sau în paralel cu acestea. De asemenea, trebuie furnizate analize de tendință pentru monitorizarea modificărilor în timp începând cu perioada anterioară implementării evaluate în cadrul actualei extinderi a studiului de utilizare a medicamentului (DUS ext.).

Luând în considerare limitările privind evaluarea conformității cu programul de prevenire a sarcinii (PPS), PRAC a agreeat că monitorizarea ulterioară a acestei extinderi a studiului de utilizare a medicamentului (DUS ext.) (de asemenea, un studiu de categoria 3) poate fi concentrată în principal pe modelele de utilizare la femeile cu potențial fertil (FPF) și analiza sarcinilor expuse. În plus, PRAC a solicitat deținătorului (deținătorilor) autorizației de punere pe piață (DAPP) să propună o extindere a studiului de utilizare a medicamentului (DUS ext.) care să permită monitorizarea continuă a eficacității programului de prevenire a sarcinii (PPS), cu accent pe modelele de utilizare la femeile cu potențial fertil (FPF) și pe ratele de incidență (RI) ale sarcinilor expuse. Un astfel de studiu de siguranță post-autorizare (PASS) ar trebui planificat pentru o perioadă mai îndelungată, astfel încât să permită monitorizarea continuă a performanței programului de prevenire a sarcinii (PPS) și să furnizeze, la intervale regulate, date privind rezultatele importante ale acestuia. În ceea ce privește obiectivele/criteriile finale de evaluare referitoare la monitorizarea conformității cu elementele programului de prevenire a sarcinii (PPS), PRAC a solicitat restrângerea/reajustarea acestora la acele țări/elemente care pot fi evaluate în mod fiabil, cu accent pe modelele de utilizare a la femeile cu potențial fertil (FPF), pe ratele de incidență (RI) ale sarcinilor expuse și pe elementele-cheie ale programului de prevenire a sarcinii (PPS), după cum urmează:

- Descrierea utilizării valproatului la femeile cu potențial fertil (FPF), în funcție de țară, indicația terapeutică și tipul utilizatorului.
- Furnizarea proporției femeilor cu potențial fertil (FPF), cu utilizare anterioară de medicamente, în funcție de țară, indicația terapeutică și tipul utilizatorului.
- Furnizarea ratelor de incidență (RI) pentru sarcinile expuse la valproat (inclusiv femeile care încep tratamentul cu valproat în timpul sarcinii) în funcție de țară, indicația terapeutică și tipul utilizatorului (prevalent și incident). Ar trebui furnizate de asemenea proporțiile de femei care continuă și cele care întrerup tratamentul cu valproat în timpul sarcinii.
- Furnizarea caracteristicilor sarcinilor expuse (caracteristici demografice, indicații pentru utilizare [epilepsie, tulburare bipolară, altele], utilizarea anterioară a medicamentelor pentru indicațiile valproatului înainte de inițierea tratamentului cu valproat) în acele țări unde există suficiente sarcini expuse.

Protocolul studiului extins de utilizare a medicamentului (DUS ext.) din categoria 3 trebuie transmis spre evaluare către PRAC în termen de 6 luni de la finalizarea procedurii curente. Deținătorul (deținătorii) autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să ia în considerare și să includă în acest studiu statele membre (SM) suplimentare ale Uniunii Europene, pentru a oferi o imagine de ansamblu mai reprezentativă asupra ratelor de incidență (RI) ale sarcinilor expuse la valproat în statele membre ale UE. În schimb, este posibil ca includerea datelor din Regatul Unit (Irlanda de Nord) să nu fie necesară, având în vedere că aceasta reprezintă o jurisdicție din afara Uniunii Europene și în care a fost implementat un tip diferit de măsuri de reducere la minimum a riscurilor (RMM). Elaborarea unui protocol de studiu pe termen lung ar fi utilă pentru a asigura o monitorizare orientată, fără a fi necesară obținerea repetată a aprobării protocoalelor de către comitetele de etică (CE).

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului privind medicamentul(ele) care conțin substanța activă valproat și vizate de raportul final PASS, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentului(elor) menționate mai sus rămâne neschimbat, sub rezerva implementării modificărilor propuse ale informațiilor despre produs (Prospect).

CMDh ajunge la concluzia că trebuie să fie modificată autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a medicamentelor vizate de prezentul raport final PASS.

Anexa II

Condițiile autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Modificări care trebuie aduse condițiilor din autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a(le) medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) substanța activă valproat vizat(e) de raportul non-intervențional final impus PASS

Deținătorul(ii) autorizației de punere pe piață va elimina următoarea condiție (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) pentru medicamentele care conțin substanța activă valproat trebuie să efectueze un studiu de utilizare a medicamentului (DUS) pentru a evalua eficacitatea noilor măsuri de reducere la minimum a riscurilor și pentru a caracteriza în continuare tiparele de prescriere a valproatului. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) sunt încurajați să extindă studiul de utilizare a medicamentului (DUS) aflat în desfășurare. Protocolul trebuie depus în conformitate cu articolul 107n alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE. Primul raport intermediar trebuie transmis către PRAC: Ulterior, rapoarte intermediare suplimentare trebuie transmise către PRAC la intervale de 6 luni, pe o perioadă de 2 ani. Raportul final al studiului trebuie transmis către PRAC:	În termen de 6 luni de la acordul CMDh / decizia Comisiei Europene. În termen de 12 luni de la aprobarea protocolului studiului. În termen de 48 luni de la aprobarea protocolului studiului.
---	---

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iulie 2026
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	7 septembrie 2026
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	5 noiembrie 2026