

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu (AR, *Assessment Report*) Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o záverečnej správe neintervenčnej vyžiadanej štúdie o bezpečnosti po registrácii lieku (PASS, *postauthorisation safety study*), predĺžení štúdie o užívaní liekov (predĺženie DUS, *drug utilisation study*) na hodnotenie vplyvu opatrení na minimalizáciu rizík (RMM, *risk minimisation measures*) a programe prevencie tehotenstva (PPP, *pregnancy prevention programme*) u žien vo fertilnom veku (WCBP, *women of childbearing potential*) v Európe, používaní databáz, pre liek (lieky) obsahujúci (obsahujúce) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa PASS, sú vedecké závery nasledovné:

Zistenia z predĺženia DUS doplnili výsledky prieskumu zdravotníckych pracovníkov (HCP, *healthcare professionals*) a pacientov (hodnotené v rámci procedúry číslo EMEA-H-N-PSR-J-0036), ktoré preukázali, že napriek znalosti rizík a podmienok predpisovania lekári stále uvádzali predpisovanie valproátu dievčatám a WCBP, a to aj v prípade dostupnosti alternatívnych možností liečby, alebo u WCBP, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Výbor PRAC usúdil, že z regulačného hľadiska sú v súčasnosti implementované nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizík (aRMM, *additional RMM*) aktuálne, úplné, testované používateľmi a prispôbené všetkým relevantným skupinám zdravotníckych pracovníkov a pacientom. Preto v tejto chvíli nie je opodstatnená žiadna aktualizácia aRMM pre valproát ani stratégie minimalizácie rizika.

Výbor PRAC ďalej uviedol, že okrem prebiehajúcej kvalitatívnej štúdie kategórie 3, ktorá sa vykonáva s cieľom získať informácie o možných dôvodoch a prekážkach účinného pochopenia PPP súvisiaceho s valproátom v klinickej praxi, je potrebné ďalšie regulačné úsilie. Výsledky tejto štúdie, pôvodne očakávané v 3. štvrtroku 2026 a teraz odložené do 4. štvrtroka 2027, sú potrebné na prehodnotenie súčasných aRMM a celkovej stratégie minimalizácie rizika súvisiacej s valproátom.

Preto je potrebné následné sledovanie rozšírenia DUS do 3./4. štvrtroka 2024 (minimálne) alebo (ideálne) do 2025, v závislosti od uskutočniteľnosti štúdie a termínu predloženia finálnych výsledkov štúdie, ktoré umožnia včasné posúdenie pred výstupmi kvalitatívnej štúdie kategórie 3 alebo súbežne s nimi. Majú sa poskytnúť aj analýzy trendov na monitorovanie zmien v priebehu času od obdobia pred implementáciou súčasného rozšírenia DUS.

Vzhľadom na obmedzenia týkajúce sa merania dodržiavania PPP, výbor PRAC súhlasil s tým, že následné sledovanie tohto rozšírenia DUS (aj štúdie kategórie 3) sa môže zamerať predovšetkým na schémy užívania u WCBP a analýzu liečivu exponovaných tehotenstiev. Okrem toho výbor PRAC požiadal držiteľa (držiteľov) rozhodnutia o registrácii o návrh rozšírenia DUS, ktorá by priebežne monitorovala účinnosť PPP so zameraním na schémy užívania u WCBP a miery výskytu (IR, *incidence rate*) liečivu exponovaných tehotenstiev. Takáto PASS sa má plánovať na dlhšie obdobie, aby sa umožnilo priebežné monitorovanie dodržiavania PPP a poskytnutie údajov o dôležitých výsledkoch PPP v pravidelných časových intervaloch. Pokiaľ ide o ciele/ukazovatele súvisiace s monitorovaním dodržiavania bodov PPP, PRAC navrhol ich zúženie/prepracovanie pre tie krajiny/body, ktoré možno spoľahlivo merať, a zamerať sa na schémy užívania u WCBP a miery výskytu (IR) liečivu exponovaných tehotenstiev a kľúčové body PPP:

- Opísať používanie valproátu u WCBP podľa krajiny, podľa indikácie a typu užívateľky.
- Uviesť podiel WCBP s predchádzajúcim užívaním liekov podľa krajiny, podľa indikácie a typu užívateľky.

- Uviest' IR valproátu exponovaných tehotenstiev (vrátane žien, ktoré začnú užívanie valproátu počas tehotenstva) podľa krajiny, podľa indikácie a typu užívateľky (prevládajúca a náhodná). Majú sa poskytnúť aj podiely žien, ktoré pokračujú v užívaní valproátu počas tehotenstva a prerušia jeho užívanie.
- Uviest' charakteristiky liečivu exponovaných tehotenstiev (demografické charakteristiky, indikácia použitia [epilepsia, bipolárna porucha, iné]), užívanie predchádzajúcej liečby s indikáciami na použitie valproátu pred začatím liečby valproátom) v tých krajinách, kde je k dispozícii dostatok liečivu exponovaných tehotenstiev.

Protokol predĺženia štúdie DUS kategórie 3 sa má predložiť na hodnotenie výboru PRAC do 6 mesiacov po ukončení súčasného postupu. Držiteľ (držiteľia) rozhodnutia o registrácii má (majú) zvážiť a zahrnúť do tejto štúdie ďalšie členské štáty (MS, *member states*) EÚ, na poskytnutie reprezentatívnejšieho prehľadu týkajúceho sa IR valproátu exponovaných tehotenstiev v krajinách EÚ. Naopak, údaje zo Spojeného kráľovstva (UK, *United Kingdom*) nie sú potrebné, vzhľadom na to, že ide o jurisdikciu mimo EÚ a bol tu implementovaný iný typ RMM. Implementácia protokolu dlhodobej štúdie môže byť prospešná na zabezpečenie cieleného monitorovania bez nutnosti opakovaného schvaľovania protokolov etickými komisiami (EK).

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh, *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov výsledkov štúdie lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa zo štúdie PASS, je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika uvedeného lieku (liekov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka táto záverečná správa zo štúdie PASS, má (majú) byť zmenené.

Príloha II

Podmienky rozhodnutia o registrácii (registráciách)

Zmeny, ktoré sa majú vykonať v podmienkach rozhodnutia o registrácii (registráciách) lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa neintervenčnej vyžiadanej štúdie PASS

Držiteľ (držitelia) rozhodnutia o registrácii má (majú) odstrániť nasledovnú (nasledovné) podmienku (podmienky) (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~).

Držitelia povolení na uvedenie liekov obsahujúcich látky príbuzné valproátu na trh vykonajú štúdiu o používaní lieku, aby sa posúdila účinnosť nových opatrení na minimalizáciu rizík a ďalej charakterizovali schémy predpisovania valproátu. Držitelia povolení na uvedenie na trh sa podporujú v tom, aby rozšírili prebiehajúcu štúdiu o používaní lieku. Protokol, ktorý sa má predložiť podľa článku 107n ods. 1 smernice 2001/83/ES: Prvá priebežná správa sa predloží výboru PRAC: Ďalšie priebežné správy sa majú výboru PRAC následne predkladať počas prvých 2 rokov v 6-mesačných intervaloch Záverečná správa o štúdiu sa predloží výboru PRAC:	do 6 mesiacov od dohody CMDh/ rozhodnutia Komisie do 12 mesiacov od podpisu protokolu o štúdiu do 48 mesiacov od podpisu protokolu o štúdiu
--	---

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Júl 2026
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. septembra 2026
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	5. novembra 2026