

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni končnega poročila naložene neintervencijske študije varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS), podaljšane študije o uporabi zdravila (DUS ext.) za oceno učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj (RMM) in programa za preprečevanje nosečnosti (PPN) pri ženskah v rodni dobi v Evropi z uporabo zbirk podatkov za zdravila, ki vsebujejo učinkovino valproat in ki jih zadeva končno poročilo o PASS, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Ugotovitve študije DUS ext. so dopolnile rezultate ankete za zdravstvene delavce in bolnice (ocenjene v postopku številka EMEA-H-N-PSR-J-0036) in pokazale, da so zdravniki kljub poznavanju tveganj in pogojev predpisovanja še vedno poročali o predpisovanju valproata deklicam in ženskam v rodni dobi, tudi kadar so na voljo druge možnosti zdravljenja, ali ženskam v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Odbor PRAC je menil, da so z regulativnega vidika trenutno izvajani dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj ažurni, popolni, preverjeni pri uporabnicah ter prilagojeni vsem relevantnim skupinam zdravstvenih delavcev in bolnic. Zato posodobitev dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj za valproat ali strategije za zmanjševanje tveganj trenutno ni utemeljena.

Poleg tega je odbor PRAC sporočil, da so poleg potekajoče kvalitativne študije 3. kategorije, namenjene pridobivanju informacij o možnih razlogih in ovirah za učinkovito uveljavitev PPN za valproat v klinični praksi, potrebna nadaljnja regulativna prizadevanja. Rezultati te študije, sprva pričakovani v tretjem četrtletju leta 2026 in zdaj zamaknjeni v četrto četrtletje leta 2027, so potrebni za ponovno oceno sedanjih dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj in celotne strategije zmanjševanja tveganj za valproat.

Zato je potrebno nadaljnje spremljanje študije DUS ext., in sicer (vsaj do) tretjega/četrtega četrtletja leta 2024 ali (idealno) do leta 2025, odvisno od izvedljivosti študije in roka za predložitev končnih rezultatov študije, da bo mogoča pravočasna ocena pred rezultati kvalitativne študije 3. kategorije ali vzporedno z njimi. Zagotoviti je treba tudi analize trendov za spremljanje sprememb skozi čas od obdobja pred izvedbo sedanje DUS ext.

Upoštevaje omejitve glede merjenja compliance s PPN se je odbor PRAC strinjal, da se lahko nadaljnje spremljanje te študije DUS ext. (ki je prav tako študija 3. kategorije) osredotoči predvsem na vzorce uporabljanja pri ženskah v rodni dobi in analizo izpostavljenih nosečnosti. Poleg tega je odbor PRAC od imetnikov dovoljenja za promet z zdravili zahteval, naj predlagajo študijo DUS ext., ki bi stalno spremljala učinkovitost PPN, s poudarkom na vzorcih uporabljanja pri ženskah v rodni dobi in incidenčnih stopnjah izpostavljenih nosečnosti. Takšna študija PASS mora biti načrtovana za daljše obdobje, da bi omogočila stalno spremljanje učinkovitosti izvajanja PPN in zagotovila podatke o pomembnih izidih tega programa v rednih časovnih presledkih. Glede ciljev/opazovanih dogodkov, povezanih s spremljanjem compliance z elementi PPN, je odbor PRAC priporočil njihovo omejitev/usmeritev na tiste države/elemente, ki jih je mogoče zanesljivo meriti, ter osredotočenje na vzorce uporabljanja pri ženskah v rodni dobi, incidenčne stopnje izpostavljenih nosečnosti in ključne elemente PPN, da bi:

- opisali uporabo valproata pri ženskah v rodni dobi po posameznih državah, indikacijah in vrsti uporabnic.
- ugotovili delež žensk v rodni dobi s predhodno uporabo zdravil po posameznih državah, indikacijah in vrsti uporabnic.
- ugotovili incidenčno stopnjo valproatu izpostavljenih nosečnosti (vključno z ženskami, ki začnejo jemati valproat med nosečnostjo) po posameznih državah, indikacijah in vrsti uporabnic (predhodne in nove). Podati je treba tudi deleže žensk, ki z uporabo valproata med nosečnostjo nadaljujejo oziroma prenehajo.

- ugotovili značilnosti izpostavljenih nosečnosti (demografske značilnosti, indikacija za uporabo [epilepsija, bipolarna motnja, drugo], predhodno uporabo zdravil za indikacije valproata pred začetkom zdravljenja z valproatom) v tistih državah, kjer je na voljo dovolj izpostavljenih nosečnosti.

Protokol za študijo DUS ext. 3. kategorije je treba predložiti v oceno odboru PRAC v 6 mesecih po zaključku tega postopka. MAH mora/morajo proučiti možnost vključitve dodatnih držav članic EU v to študijo in jih vanjo vključiti, da bi zagotovili bolj reprezentativen pregled incidenčnih stopenj nosečnosti, izpostavljenih valproatu, po državah EU. Nasprotno pa podatki iz Združenega kraljestva morda niso potrebni, glede na to, da gre za jurisdikcijo zunaj EU, kjer se izvaja drugačna vrsta ukrepov za zmanjševanje tveganj. Koristna bi bila vzpostavitev protokola dolgoročne študije za zagotovitev osredotočenega spremljanja, ne da bi bile potrebne ponovne odobritve protokolov s strani etičnih komisij.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev za dovoljenje (dovoljenja) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije za zdravila, ki vsebujejo učinkovino valproat in jih zadeva končno poročilo o študiji PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji omenjenih zdravil nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki jih zadeva to končno poročilo o študiji PASS.

Priloga II

Pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Spremembe, potrebne v pogojih dovoljenj(a) za promet z zdravilom/zdravili, ki vsebuje(jo) učinkovino valproat, in ga/jih zadeva končno poročilo o neintervencijski naloženi študiji PASS

Imetnik(i) dovoljenj(a) za promet z zdravilom mora(jo) odstraniti naslednji pogoj/naslednje pogoje (novo besedilo **je podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi, morajo izvesti študijo o uporabi zdravila, da ocenijo učinkovitost novih ukrepov za zmanjševanje tveganj in nadaljnjo opredelitev vzorcev predpisovanja valproata. Imetnike dovoljenj za promet z zdravili se spodbuja, da študijo o uporabi zdravila (DUS), ki še poteka, podaljšajo. Protokol, ki ga je treba predložiti v skladu s členom 107n (1) Direktive 2001/83/ES: Odboru PRAC je treba predložiti prvo vmesno poročilo: Potem je treba prvi dve leti odboru PRAC predložiti vmesna poročila vsakih 6 mesecev. Končno poročilo o študiji je treba predložiti odboru PRAC:	v 6 mesecih po dogovoru skupine CMDh/sklepu Komisije. v 12 mesecih po potrditvi protokola študije. v 48 mesecih po potrditvi protokola študije.
---	---

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2026
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	7. september 2026
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	5. november 2026