

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den endelige PASS-rapport for det pålagte ikke-interventionssikkerhedsstudie for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er omfattet af den endelige PASS-rapport, er de videnskabelige konklusioner som følger:

Resultaterne af dette studie fremhævede, at hos fertile kvinder (*women of child bearing potential, WCBP*) med epilepsi eller bipolar lidelse (BP), blev seponeringen af valproat efter vedvarende brug opretholdt i halvdelen af tilfældene, især hos yngre kvinder med en stabiliseret sygdom.

Hovedkonklusionen, at cirka halvdelen af seponeringerne var vedvarende, blev tiltrådt af PRAC, selvom der fortsat er store usikkerheder. Højere grad af alvorlighed af sygdom og højere alder er forbundet med genoptagelse af behandling med VPA, hvilket kan afspejle behovet for at kunne håndtere tilbagefald, men som også afspejler behovet for, eller ønsket om, at blive gravid. Faktorer, som var uafhængigt forbundet med vellykket seponering af valproat, var yngre alder, kortvarende sygdomshistorie, bedre behandling af kvinder med flere kliniske og medicinske undersøgelser, gradvis dosisnedtrapning før seponering af VPA og fortsat brug af tidligere specifikke lægemidler. Begrænsninger og risiko for *residual confounding* blev ligeledes gennemgået af PRAC.

PRAC bemærkede også, at planlagt graviditet forbundet med en dosisnedtrapningsfase havde en markant positiv betydning for vellykket seponering af VPA. Dette er et forventeligt resultat, men denne målgruppe udgør kun en begrænset del af målgruppen for valproat-relaterede anbefalinger og risikominimeringsforanstaltninger.

Afslutningsvist, var PRAC enig i, at de regulatoriske implikationer af resultaterne er begrænsede, at de ikke har betydning for benefit/risk-forholdet for produktet, og at der ikke kan udledes nogen regulatoriske handlinger af disse resultater. Konsortiet af indehavere af markedsføringstilladelser (MAH) opfordres dog på det kraftigste til at publicere resultaterne af dette studie i et videnskabeligt tidsskrift, eftersom en deling af disse resultater kan til være til gavn og relevant for fremtidig forskning indenfor dette emne.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner vedrørende resultaterne fra studiet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er berørt af PASS-slutrapporten, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for ovennævnte lægemiddel/lægemidler forbliver uændret.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for produkterne omfattet af denne endelige PASS-slutrapport bør ændres.

Bilag II

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Ændringer, der skal indføres i betingelserne for markedsføringstilladelsen/tilladelserne for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat og som er omfattet af den endelige PASS-rapport for det pålagte ikke-interventionssikkerhedsstudie

Indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen/tilladelserne skal fjerne følgende betingelse (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

<p>Observationsstudie med henblik på at evaluere og identificere <i>best practice</i> for udskiftning af valproat i klinisk praksis (VALNAC09344)</p> <p>Studiet skal udføres af et konsortium af indehaverne af markedsføringstilladelse</p>	<p>Protokol indsendelse</p>	<p>Senest 30 Nov 2018</p>
	<p>Første interim rapport</p>	<p>Indenfor 12 måneder efter godkendelse af den endelige forsøgsprotokol. I de første 2 år skal yderligere interim rapporter herefter indsendes til PRAC hver 6. måned.</p>
	<p>Endelig studierapport</p>	<p>Indenfor 48 måneder efter godkendelse af forsøgsprotokollen.</p>

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde November 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	22. december 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	22. februar 2024