

## **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 končnem poročilu o naloženi neintervencijski študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) o zdravilih, ki vsebujejo učinkovino valproat in jih zadeva končno poročilo o PASS, so znanstveni zaključki naslednji:

Rezultati te študije kažejo, da se je pri ženskah v rodni dobi z epilepsijo ali bipolarno motnjo prenehanje uporabe valproata (VPA) po kronični uporabi ohranila v polovici primerov, zlasti pri mladih ženskah s stabilizirano boleznijo.

Odbor PRAC je potrdil glavni zaključek, da je bila približno polovica prekinitev trajnih, čeprav ostajajo nekatere pomembne negotovosti. Bolj huda bolezen in višja starost sta povezani s ponovno uvedbo VPA; to morda odraža potrebo po obvladovanju recidivov, pa tudi potrebo ali namero po zanositvi. Dejavniki, neodvisno povezani z uspešnim prenehanjem zdravljenja z valproatom, so bili mlajša starost, krajša anamneza bolezni, boljše vodenje ženske z več kliničnimi in zdravstvenimi pregledi, faza postopnega zmanjševanja odmerka pred prenehanjem uporabe valproata in nadaljevanje uporabe predhodno uporabljenih zdravil. Odbor PRAC je razpravljal tudi o omejitvah in tveganju preostalih motečih dejavnikov.

Odbor PRAC navaja tudi, da je bila načrtovana nosečnost v povezavi s fazo zmanjševanja odmerka močan pozitiven dejavnik za uspešno prenehanje valproata. Ta rezultat je sicer pričakovan, vendar je ta ciljna populacija le omejen del ciljne skupine, ki jo zadevajo priporočila in ukrepi za zmanjševanje z valproatom povezanih tveganj.

Če povzamemo, je odbor PRAC soglašal, da so regulativne posledice rezultatov omejene in ne vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila. Zato iz teh rezultatov ni mogoče izpeljati nobenih regulativnih ukrepov. Je pa zelo priporočljivo, da konzorcij imetnikov dovoljenj za promet (MAH) rezultate te študije objavi v znanstveni reviji, saj bo posredovanje teh rezultatov koristno in pomembno za prihodnje raziskave o tej tematiki.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije zdravil, ki vsebujejo valproat in jih zadeva končno poročilo PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem teh zdravil nespremenjeno.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to končno poročilo PASS.

## **Priloga II**

### **Pogoji dovoljenj(a) za promet z zdravilom**

**Spremembe, ki jih je treba narediti v pogojih dovoljenj(a) za promet z zdravili, ki vsebujejo valproat in jih zadeva končno poročilo o zahtevani neintervencijski PASS študiji**

Imetnik(i) dovoljenj(a) za promet z zdravili bodo spremenili naslednje pogoje (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)>

Opazovalna študija za oceno in ugotavljanje najboljših praks za zamenjavo valproata v klinični praksi (VALNAC09344).  Študijo mora izvesti konzorcij imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom.	Predložitev protokola	<del>Do 30. novembra 2018</del>
	Prvo vmesno poročilo	V 12 mesecih po potrditvi protokola študije. Nadaljnja vmesna poročila je treba potem predložiti odboru PRAC na 6 mesecev prvi 2 leti
	Končno poročilo o študiji	V 48 mesecih po potrditvi protokola študije.

## **Priloga III**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	22. december 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	22. februar 2024

## **PRILOGA I**

**Ocenjevalno poročilo odbora PRAC o končnem poročilu naložene  
neintervencijske študije PASS**