

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der nicht-interventionellen beauftragten Sicherheitsstudie (PASS) für das/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Valproat enthält/enthalten und Gegenstand des PASS-Abschlussberichts ist/sind, wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Epilepsie oder bipolaren Störungen (BP) das Absetzen von Valproat nach chronischer Anwendung in der Hälfte der Fälle beibehalten wurde, insbesondere bei jungen Frauen mit einer stabilisierten Erkrankung.

Die primäre Schlussfolgerung, dass etwa die Hälfte der Therapieabbrüche beibehalten wurde, wurde vom PRAC bestätigt, obwohl weiterhin große Unsicherheiten bestehen. Eine höherer Schweregrad der Erkrankung und ein höheres Alter sind mit einer Wiederaufnahme der Valproat-Therapie assoziiert; dies kann das Bedürfnis widerspiegeln, mit Rückfällen umzugehen, aber auch das Bedürfnis oder die Intention schwanger zu werden. Faktoren, die unabhängig voneinander mit einem erfolgreichen Absetzen von Valproat einhergingen, waren jüngeres Alter, eine kürzere Krankheitsgeschichte, eine bessere Betreuung von Frauen mit häufigeren klinischen und medizinischen Untersuchungen, eine Phase der Dosisreduktion vor dem Absetzen von Valproat und die fortgesetzte Anwendung bestimmter zuvor angewandter Arzneimittel. Die Limitationen und das Risiko verbleibender Störfaktoren wurden vom PRAC ebenfalls diskutiert.

Der PRAC stellte auch fest, dass eine geplante Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer Phase des Ausschleichens der Dosis ein starker positiver Faktor für das erfolgreiche Absetzen von Valproat war. Dies ist ein Ergebnis, das erwartet werden konnte, aber diese Zielpopulation ist nur ein begrenzter Teil der Zielgruppe von Valproat-bezogenen Empfehlungen und Maßnahmen zur Risikominimierung.

Abschließend stimmt der PRAC zu, dass die regulatorischen Auswirkungen der Ergebnisse begrenzt sind und sich nicht auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts auswirken und aus diesen Ergebnissen keine regulatorischen Maßnahmen abgeleitet werden können. Allerdings wird das Konsortium der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachdrücklich aufgefordert, die Ergebnisse dieser Studie in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift zu veröffentlichen, da die Weitergabe dieser Ergebnisse für die zukünftige Forschung zu diesem Thema hilfreich und relevant wäre.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studie für das Arzneimittel/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Valproat enthält/enthalten und Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts ist/sind, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der obengenannten Arzneimittel(s) unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, geändert werden soll(en).

Anhang II

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Änderungen, die an den Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel(s) mit dem Wirkstoff Valproat, das/die vom Abschlussbericht der nicht-interventionellen beauftragten PASS betroffen ist/sind, vorzunehmen sind.

Der/die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen hat/haben die folgende Bedingung zu streichen (neuer Text **unterstrichen und fett**, gestrichener Text durchgestrichen)

<p>Beobachtungsstudie zur Beurteilung und Identifizierung der besten Praktiken für die Umstellung von Valproat in der klinischen Praxis (VALNAC09344)</p> <p>Studie, durchzuführen von einem Konsortium von MAHs</p>	<p>Einreichung des Protokolls</p>	<p>Bis zum 30. Nov. 2018</p>
	<p>Erster Zwischenbericht</p> <p><u>Abschlussbericht der Studie</u></p>	<p>Innerhalb von 12 Monaten nach Bestätigung des Studienprotokolls. Weitere Zwischenberichte sind dem PRAC anschließend alle 6 Monate für die ersten 2 Jahre vorzulegen.</p> <p><u>Innerhalb von 48 Monaten nach Bestätigung des Studienprotokolls</u></p>

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	22. Dezember 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	22. Februar 2024

APPENDIX I

PRAC Bewertungsbericht für den nicht-interventionellen PASS- Abschlussbericht