

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle, pålagte PASS-sluttrapporten for legemiddel/-midler som inneholder virkestoffet valproat og som er omfattet av sluttrapporten, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Resultatene fra denne studien fremhevet at hos fertile kvinner med epilepsi eller bipolar lidelse, ble seponering av valproat etter fast bruk opprettholdt i halvparten av tilfellene, særlig hos unge kvinner med stabilisert sykdom.

Hovedkonklusjonen om at halvparten av seponeringstilfellene ble opprettholdt ble godkjent av PRAC, selv om det fortsatt er store usikkerhetsmomenter. Høyere alvorlighetsgrad av sykdom og høyere alder er forbundet med reintroduksjon av valproat, som kan gjenspeile behovet for å håndtere tilbakefall, men også behovet eller intensjonen om å bli gravid. Faktorer som uavhengig ble forbundet med vellykket seponering av valproat var yngre alder, kortere sykdomshistorikk, bedre håndtering av kvinnen med flere kliniske og medisinske undersøkelser, dosenedtrappingsfase før valproatseponering og fortsatt bruk av visse tidligere legemidler. Begrensninger og risiko for gjenværende konfunderende faktorer (residual confounding) ble også diskutert av PRAC.

PRAC bemerket også at planlagt graviditet forbundet med en dosenedtrappingsfase var en sterk positiv faktor for en vellykket valproatseponering. Dette resultatet var å forvente, men denne målpopulasjonen er kun en begrenset del av målgruppen for de valproatrelaterte anbefalingene og risikominimeringstiltakene.

Som konklusjon var PRAC enig i at de regulatoriske konsekvensene av resultatene er begrenset og at de ikke har noen effekt på nytte-risikoforholdet for preparatet. Disse resultatene medfører ingen regulatoriske handlinger. Imidlertid blir alle berørte MT-innehavere sterkt oppfordret til å publisere resultatene fra denne studien i et vitenskapelig tidsskrift, ettersom det å dele resultatene vil være nyttig og ha relevans for fremtidig forskning innenfor dette feltet.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for legemiddel/-midler som inneholder virkestoffet valproat, og som er omfattet av PASS-sluttrapporten, mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemiddel/-midler som inneholder valproat er uforandret.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PASS-sluttrapporten, skal endres.

Vedlegg II

Vilkår for markedsføringstillatelsen

Endringer som skal gjøres for vilkårene for markedsføringstillatelse(n) for legemiddel/-midler som inneholder virkestoffet valproat berørt av den ikke-intervensjonelle pålagte PASS-sluttrapporten

Innehaver(e) av markedsføringstillatelse(n) skal fjerne følgende vilkår (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

<p>Observasjonsstudie som evaluerer og identifiserer best practice for bytting av valproat i klinisk praksis (VALNAC09344)</p> <p>Studie som utføres av alle berørte MT-innehavere</p>	Protokollinnsendelse	Innen 30. nov 2018
	Første interimrapport	Innen 12 måneder etter godkjenning av studieprotokollen. Videre interimrapporter skal sendes inn til PRAC hver 6. måned de første 2 årene.
	Endelig studierapport	Innen 48 måneder etter godkjenning av studieprotokollen

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	November 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	22. desember 2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	22. februar 2024

VEDLEGG I

PRAC evalueringsrapport for ikke-intervensjonell pålagt PASS-sluttrapport