

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Francie dne 8. března 2017 zahájila postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu obav ohledně účinnosti na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících látky příbuzné valproátu a o vydání doporučení, zda má být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Výbor PRAC dne 8. února 2018 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno skupinou CMDH v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

V průběhu konzultací, které výbor PRAC během tohoto postupu absolvoval, vyvstaly vedle dobře známého a zdokumentovaného poškození plodu během expozice *in utero* další obavy. Byl prodiskutován možný vliv používání valproátu u otce, možný účinek na třetí generaci potomstva a možné účinky na mitochondrie (mitochondriální toxicita).

Co se týče expozice cestou seminální tekutiny, byl proveden odhad velikosti oblasti pod křivkou (AUC) pro valproát u ženy po vaginální expozici valproátu cestou seminální tekutiny od muže léčeného valproátem. Tato hodnota byla více než 25 000krát nižší než AUC u ženy léčené perorálně stejnou dávkou (jednorázová perorální dávka 500 mg). Závěrem je, že je extrémně nepravděpodobné, že by valproát užívaný pacientem mužského pohlaví mohl touto cestou navodit nežádoucí účinky u embrya/plodu. Výbor PRAC si vyžádal provedení retrospektivní pozorovací studie s cílem dále charakterizovat toto teoretické riziko.

Genetické změny lze dělit na genové mutace a chromozomální aberace. Zdá se, že teoreticky je možné, aby se genetické mutace ve spermích přenášely na potomstvo. Testy genových mutací byly nicméně negativní. Není proto pravděpodobné, že by se u valproátu objevil tento typ přenosu. Výbor PRAC proto doporučuje, aby byly provedeny další testy (např. *in vitro* test na myších buňkách lymfomu) s cílem prozkoumat tuto hypotézu. Několik testů na poškození chromozomů mělo pozitivní výsledek. Má se za to, že závažné poškození chromozomů vede ke smrti spermií / snížené plodnosti a nikoli k přenosu mutací na potomstvo. Není známo, zda se může na potomstvo přenášet mírné poškození chromozomů. Výbor PRAC doporučuje další zkoumání.

Epigenetický mechanismus poukazuje na možnost, že změny genové exprese v gametách se přenášejí do genové exprese v embryu (na příklad změnami v methylaci DNA). Teoreticky je to možné změnou genové exprese ve spermích dospělých mužů nebo změnou vyvíjejících se zárodečných buněk embrya. V jednom experimentu bylo prokázáno, že změna genové exprese (jednoho genu) u myší mužského pohlaví po expozici inhibitoru histondeacetyláz (HDAC) (nikoli valproátu) byla pozorována také u potomstva těchto myší (Jia a kol., 2015)¹, takže je to principiálně možné. V transgeneračním experimentu na myších bylo prokázáno, že podání valproátu během těhotenství (10. den) navozuje symptomy podobné autismu a zvýšenou expresi některých proteinů v mozku u třetí generace potomstva. To nebylo prokázáno u teratogenních účinků, jelikož malformace pozorované u první generace potomstva nebyly u druhé a třetí generace potomstva pozorovány (Chen a kol., 2016)². Ačkoli má tato studie několik omezení, naznačuje, že došlo k určitému transgeneračnímu účinku. Výbor PRAC souhlasí, že k hodnocení, zda může valproát opravdu navozovat transgenerační alterace genové exprese potomstva, a k hodnocení následných účinků je nutný další výzkum.

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 6. ledna 2015; 112(1):E56-64.

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, a kol. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. Sci Rep. 7. listopadu 2016; 6: 36250

V literárním přehledu účinků na mitochondrie byly navíc popsány vedlejší účinky, jako je jaterní toxicita, Reye-like syndrom, pankreatitida a imunitní deficiencie (leukopenie). Neexistují jasné důkazy o tom, že by mitochondriální dysfunkce způsobená valproátem byla spojena s rozvojem autismu. Výbor PRAC je toho názoru, že v současnosti dostupné údaje neopodstatňují další zkoumání možné asociace mezi mitochondriální dysfunkcí a autismem.

V předchozím evropském přezkoumání (2014)³ bylo doporučeno několik edukačních opatření pro pacienty a zdravotnické pracovníky. Údaje přezkoumané v rámci tohoto procesu přesto ukazují, že edukační materiály se k cílové skupině nedostaly v uspokojivé míře, ve které by mohly mít významný vliv na předpis léčiva.

Údaje o používání z probíhající společné studie užívání léků (DUS) a rovněž další údaje (průzkumy, vnitrostátní průzkumy, neoficiální důkazy atd.), které byly hodnoceny v rámci současného přezkoumání, naznačují, že valproát stále užívá značný podíl žen v reprodukčním věku v řadě členských států jak v indikaci epilepsie, tak v indikaci bipolární porucha.

Na popud výboru PRAC byla provedena rozsáhlá konzultace s cílem shromáždit nejnovější informace na poli vědeckých a klinických poznatků se zapojením dvou vědeckých skupin (neurologie a psychiatrie) a s cílem shromáždit informace od zdravotnických pracovníků, samotných pacientek i jejich rodin i od organizací pacientů (veřejné slyšení, setkání třetích stran), které bojují za lepší charakterizaci a zvýšení povědomí o riziku poškození plodu při použití valproátu během těhotenství. Z těchto konzultací je zjevné, že specialisté jsou si diskutovaných rizik vědomi, ale informace se k pacientkám nedostávají dostatečně rychle a účinně.

Kromě opatření ke zvýšení informovanosti o rizicích valproátu vyplynula z různých odborných konzultací jasná doporučení ve smyslu omezit použití valproátu. V rámci těchto konzultací byly také probírány zkušenosti z klinické praxe týkající se léčby žen, které si přejí otěhotnět nebo které již otěhotněly. Zdravotničtí pracovníci předložili zejména zkušenosti s ukončením používání valproátu či s převodem na jinou léčbu. Pro získání dalšího množství informací o převodu na jiné léčivo a ukončení užívání valproátu požaduje výbor PRAC provedení pozorovací studie s cílem zjistit a posoudit dobrou praxi pro převod na jiné léčivo v klinické praxi.

Co se týče plánování těhotenství/rodiny u epilepsie, výbor PRAC dále zdůraznil, že terapii valproátem musí posoudit specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie, který musí zvážit i alternativní léčebné možnosti. Je třeba vyvinout maximální úsilí s cílem převést pacientku na vhodnou alternativní léčbu před otěhotněním, a teprve potom přestat užívat antikoncepci. Pokud převod není možný, je nutno ženu dále poučit ohledně rizik valproátu pro nenarozené dítě a podpořit informované rozhodování při plánování rodiny.

S ohledem na výše uvedené doporučuje výbor PRAC změny v informacích o přípravku, zejména kontraindikaci přípravků u žen v reprodukčním věku, které nesplňují podmínky programu pro prevenci těhotenství, a dále sdělení zdravotnickým pracovníkům formou přímého informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky. Vzhledem k významnému riziku celoživotního poškození spojeného s užíváním valproátu bude odpovídajícím způsobem prováděn program pro prevenci těhotenství, aby se předešlo expozici valproátu během těhotenství. Aby se zajistilo, že zdravotničtí pracovníci i pacientky budou informovány o rizicích spojených s valproátem u těhotných žen a žen v reprodukčním věku a o opatřeních nutných k minimalizaci rizika expozice valproátu během těhotenství, jsou nutná edukační opatření. Výbor PRAC znovu opakuje, že v každém členském státě, kde jsou přípravky na trhu, je k dispozici jiná verze edukačních materiálů. Doporučuje se spolupráce a propojení držitelů rozhodnutí o registraci s příslušnými vnitrostátními orgány s cílem šířit odsouhlasený edukační materiál.

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Výbor PRAC doporučil zkvalitnit pokyn pro zdravotnické pracovníky, aby se zajistilo, že předepisující lékaři si budou vědomi rizik spojených s užíváním tohoto přípravku u dívek, žen v reprodukčním věku a těhotných žen, a požádal, aby o těchto rizicích byly informovány i tyto pacientky. Pokyn by měl vysvětlit program pro prevenci těhotenství a podmínky, které musejí být splněny před zahájením léčby valproátem. Součástí by mělo být minimálně každoroční posouzení nutnosti terapie valproátem a zvážení alternativních léčebných možností u dívek, které již měly menarché, a u žen v reprodukčním věku. Pokyn by měl dále seznámit předepisující lékaře s klíčovými aktivitami pro snížení rizik spojených s užíváním valproátu u exponovaných dívek a žen prostřednictvím pokynu pro pacientky a formuláře pro potvrzení rizik. Pokyn pro zdravotnické pracovníky by měl obsahovat doporučení pro rodiče mladých dívek užívajících valproát informující o nutnosti kontaktovat specialistu v případě, že se u dívky objeví menarché, dále informace o nutnosti převodu na jiné léčivo při plánování těhotenství, o nutnosti vyplnění formuláře pro potvrzení rizik a karty pacienta nejméně jednou za rok.

Výbor PRAC doporučuje, aby byla karta pacienta k dispozici ve všech členských státech a pro všechny pacientky, které užívají valproát. Karta pacienta by měla stručně a výstižně informovat o účinnosti přípravku, ale také o poškození nenarozeného dítěte při užívání v těhotenství. Měla by obsahovat i nepřetržité používání účinné antikoncepce během celého průběhu léčby a upozornění na každoroční opětovné posouzení. Měla by obsahovat i doporučení nepřerušovat léčbu a kontaktovat lékaře při plánování těhotenství či při podezření na ně. Tato karta pacienta by měla být připevněna k vnějšímu obalu, aby sloužila jako připomínka pro diskuzi mezi lékárníkem a pacientem v okamžiku vydávání přípravku.

Výbor PRAC doporučil, aby byl pokyn pro dívky, dospívající a ženy, kterým je předepisován valproát, dále rozvíjen a zlepšován. Pokyn pro pacientky by měl poskytovat komplexní informace o rizicích pro nenarozené dítě z důvodu expozice valproátu a příbuzným látkám *in utero*, detaily programu pro prevenci těhotenství s cílem zabránit expozici valproátu během těhotenství a požadovaná opatření vzhledem k těhotenství či úmyslu otěhotnět. Aby tento pokyn poskytoval adekvátní informace, měl by být uzpůsoben pro různé situace během života ženy a měl by být vhodný pro daný věk: první předpis, ženy pokračující s léčbou valproátem bez úmyslu otěhotnět, ženy v reprodukčním věku pokračující s léčbou valproátem a zvažující snahu otěhotnět, těhotné ženy (neplánované těhotenství) při pokračující léčbě valproátem. Tento pokyn by měl být předán pacientkám.

Výbor PRAC dále přezkoumal informační formulář pro každoroční potvrzení rizik, který by měl být použit a zdokumentován specialistou při zahájení léčby valproátem a při každém ročním přehledu.

Výbor PRAC si vzhledem k veškerým důkazům i oblastem, kde je množství informací omezené, vyžádal několik opatření pro další charakterizaci rizika, zvýšení informovanosti o rizicích, omezení použití a měření účinnosti opatření, která jsou v současnosti navrhována. Probíhající studie užívání léků (DUS) by měla pokračovat a měla by se přizpůsobit tak, aby bylo možné posoudit účinnost aktualizovaných opatření k minimalizaci rizik, včetně podmínek programu pro prevenci těhotenství a aby bylo možné provést další charakterizaci preskripčních vzorů valproátu. Mělo by se dále provést šetření mezi zdravotnickými pracovníky s cílem posoudit jejich znalosti a chování s ohledem na nová omezení v informacích o přípravku a ohledně toho, zda obdrželi přímé informační dopisy pro zdravotnické pracovníky a edukační materiály, a další šetření mezi pacientkami, aby se vyhodnotilo, zda pacientky obdržely informační materiály. Měla by být provedena studie PASS (poregistrační studie bezpečnosti) využívající pokud možno údaje ze stávajících registrů s cílem charakterizovat fetální antikonvulzivní syndrom u dětí exponovaných *in utero* valproátu ve srovnání s dalšími antiepileptiky. Ve snaze lépe pochopit asociaci mezi expozicí valproátu u otce a riziku vrozených anomálií a neurovývojových poruch včetně autismu u potomstva se dále doporučuje provedení retrospektivní pozorovací studie. Dále by měla být provedena pozorovací studie s cílem posoudit a identifikovat dobrou praxi pro ukončení podávání léčiva a pro převod z léčby valproátem.

Důrazně se podporuje spolupráce držitelů rozhodnutí o registraci na požadovaných opatřeních i provádění společných studií.

Mezi požadavky konzultovaných pacientek a rodinných příslušníků bylo připojení vizuálního upozornění k vnějšímu obalu, které by ženy varovalo ohledně poškození nenarozeného dítěte a aby je rychle informovalo o použití účinné antikoncepce. Výbor PRAC souhlasí s tím, že takové vizuální upozornění na vnějším obalu je důležité, protože upozorňuje pacientku na rizika, urychluje konzultaci s lékařem, a proto výbor požaduje připojení vizuálního upozornění k vnějšímu obalu. Kromě textu v rámečku se může jednat o symbol/piktogram, přičemž detaily budou uzpůsobeny na vnitrostátní úrovni.

Vzhledem k probíraným bezpečnostním rizikům a celé radě podmínek pro minimalizaci rizik zaměřených na minimalizaci expozice během těhotenství musejí mít všichni držitelé rozhodnutí o registraci platný plán řízení rizik.

Léčivé přípravky budou dále uvedeny v dalším monitorovacím seznamu.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující látky příbuzné valproátu.
- Výbor PRAC posoudil veškeré údaje předložené pro valproát a příbuzné látky s ohledem na teratogenní a neurovývojová rizika, použití v klinické praxi a účinnost platných opatření k minimalizaci rizik. Patří sem odpovědi předložené písemně držiteli rozhodnutí o registraci i výstupy poradních vědeckých skupin pro oblast neurologie a psychiatrie. Na veřejném slyšení a specializovaném setkání vzal výbor PRAC v úvahu taky názory organizací pacientů, pacientek, rodin a pečujících osob i názory zdravotnických pracovníků.
- Výbor PRAC potvrdil známá rizika intrauterinní expozice valproátu a příbuzným látkám, spojená se zvýšeným rizikem vývojových poruch a kongenitálních anomálií u potomstva. Co se týče tohoto rizika, nebyly zjištěny žádné nové významné informace.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že platná opatření k minimalizaci rizik nejsou u všech indikací na úrovni prevence neúmyslné expozice valproátu a příbuzným látkám *in utero* dostatečně účinná.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že opatření pro minimalizaci rizik u léčivých přípravků obsahujících valproát nebo příbuzné látky by měla být rozšířena o kontraindikace u všech indikací (epilepsie, bipolární poruchy a profylaxe migrény) u žen/dívek v reprodukčním věku, pokud nejsou dodrženy podmínky programu pro prevenci těhotenství.
- Výbor PRAC je toho názoru, že program pro prevenci těhotenství by měl zohlednit, že u indikace epilepsie v případě plánování těhotenství musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit terapii valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vyvinout maximální úsilí s cílem převést pacientku na vhodnou alternativní léčbu před otěhotněním, a teprve potom přestat užívat antikoncepci. Pokud převod není možný, je nutno ženu dále poučit ohledně rizik valproátu pro nenarozené dítě a podpořit informované rozhodování při plánování rodiny.
- Co se týče použití během těhotenství k léčbě epilepsie, výbor PRAC dospěl k závěru, že tyto léčivé přípravky jsou kontraindikovány, pokud neexistují alternativní léčebné možnosti. Při léčbě bipolární poruchy a profylaxi migrény jsou tyto přípravky v těhotenství kontraindikovány.

- Aby byli zdravotničtí pracovníci a pacientky lépe informováni, doporučil výbor PRAC další změny v informacích o přípravku, například v opatřeních a upozorněních pro použití, a aktualizaci informací o rizicích spojených s expozicí během těhotenství.
- Výbor PRAC také dospěl k závěru, že je nutné aktualizovat edukační materiály a plně informovat pacientky a zdravotnické pracovníky ohledně rizika pro nenarozené dítě při expozici valproátu *in utero* a že je dále nutné provádět některá další opatření pro minimalizaci rizik, jako je vizuální upozornění na vnějším obalu, karta pacienta a formulář pro potvrzení rizik a nutnost antikoncepce. Výbor PRAC také doporučil provedení studií po uvedení přípravku na trh s cílem posoudit účinnost opatření pro minimalizaci rizik. Byly odsouhlaseny zásadní prvky přímé komunikace se zdravotnickými pracovníky i časový plán pro distribuci dopisů.
- Výbor PRAC také prozkoumal možné vědecké důkazy o riziku malformací a neurovývojových poruch u potomstva po expozici u otce a riziku malformací a neurovývojových poruch u třetí generace potomstva a je toho názoru, že dříve než bude možné vyvodit závěry, bude nutný další výzkum. Výbor PRAC požádal o provedení studií po uvedení přípravku na trh.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících látky příbuzné valproátu zůstává příznivý za předpokladu splnění dohodnutých podmínek pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku a dalším opatřením pro minimalizaci rizik.

Výbor PRAC proto doporučil u přípravků obsahujících látky příbuzné valproátu změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Podrobné vysvětlení vědeckých zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Skupina CMDh bere na vědomí korespondenci, kterou obdržela od držitele rozhodnutí o registraci (Laboratoires Aguettang, Francie), o léčivých přípravcích obsahující valproát v injekční (intravenózní, i.v.) lékové formě, a požaduje další objasnění provádění aktivit v rámci farmakovigilance a opatření přijatých výborem PRAC u těchto i.v. lékových forem indikovaných k dočasné léčbě epilepsie, pokud perorální podání není možné.

Držitel rozhodnutí o registraci požaduje, aby skupina CMDh objasnila provádění výsledků výboru PRAC pro injekční formy a dále specifikovala aktivity pro minimalizaci běžného/přídavného rizika uvažovaného u přípravků pro jiné než injekční podání a aktivity, které se vztahují také na injekční přípravky.

Skupina CMDh proto objasnila, že změny v informacích o přípravku a další rutinní opatření s cílem informovat o rizicích pro plod při užívání valproátu během těhotenství určená všem zdravotnickým pracovníkům (HCP) a pacientkám se vztahují na veškeré léčivé přípravky obsahující valproát a příbuzné látky, bez ohledu na způsob podávání. Všechny přípravky by navíc měly mít platný plán řízení rizik.

U následujících opatření pro minimalizaci rizik skupina CMDh objasnila, že

s ohledem na vizuální upozornění na vnějším obalu je skupina toho názoru, že zásadní je připomenout zdravotnickým pracovníkům, že valproát nesmí být podáván ženám v reprodukčním věku (WCBP), které nesplňují požadavky plánu pro prevenci těhotenství, nebo těhotným ženám, aby se zahájila diskuze s pacientkou o rizicích valproátu. Může to být obzvláště významné, jelikož se má za to, že i.v. lékové formy valproátu předepisují jiní lékaři než obvyklí předepisující lékaři, kteří jsou oslovováni během provádění dalších opatření pro minimalizaci rizik. Vizuální upozornění je považováno za důležité a vyžaduje se, aby na vnějším obalu byly uvedeny všechny lékové formy a popis valproátu.

Co se týče edukačních materiálů (tj. pokynu pro zdravotnické pracovníky a pokynu pro pacienty), tyto jsou také považovány u injekčních forem přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky za významné, a proto by měly být používány. Pokyn pro zdravotnické pracovníky upozorňuje zdravotnické pracovníky na podmínky, které platí pro podávání valproátu (např. plán pro prevenci těhotenství), nutnost diskuze o rizicích s pacientkami a připomíná kontroly, zda pacientka je či není těhotná. Jelikož i.v. lékové formy s valproátem budou navíc pravděpodobně podávány jinými zdravotnickými pracovníky než obvyklými ošetřujícími lékaři, je existence platného pokynu pro zdravotnické pracovníky pro tyto zdravotnické přípravky zásadní, a takový pokyn pro zdravotnické pracovníky bude také poskytnut lékařům předepisujícím i.v. lékové formy přípravků obsahujících valproát. U pacientek může dojít k situacím, kdy je léčba valproátem zahájena i.v. lékovou formou (před převedením na perorální podání valproátu). Za zásadní je považováno včasné sdělení informací o rizicích valproátu.

Co se týče distribuce přímých informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky, velmi se podporuje spolupráce všech držitelů rozhodnutí o registraci při přípravě a distribuci jednotného přímého informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky v každém členském státě, a je vyžadováno, aby všichni držitelé rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky participovali na šíření informací bez ohledu na způsob podávání jejich léčivého přípravku/přípravků. Informace sdílené cestou přímých informačních dopisů ohledně rizik a nových kontraindikací a dalších opatření pro minimalizaci rizik platí pro všechny lékové formy.

Co se týče karty pacientů, skupina CMDh objasnila, že informace jsou zamýšleny jako připomínka u dlouhodobého užívání valproátu. Jelikož injekční lékové formy jsou indikovány pouze ke krátkému použití, bude zde karta pacienta mít pravděpodobně omezenou hodnotu. Karta pacienta se dále připojí k obalu valproátu a příbuzných látek obsahujících valproát a slouží jako další upozornění při přípravě dávky. V případě pacientek, u nichž byla léčba zahájena valproátem v i.v. lékové formě a které byly poté převedeny na perorální formy přípravků s valproátem, bude karta pacienta u přípravků obsahujících valproát otevřena při přípravě perorální dávky. Karta pacienta tedy není vyžadována u injekčních lékových forem přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky.

Formulář pro každoroční potvrzení rizik u injekčních lékových forem léčivých přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky je navíc zamýšlen jako periodické upozornění a připomenutí rizik valproátu u žen v reprodukčním věku (WCBP). Protože injekční lékové formy jsou indikovány u krátkodobého používání s krátkodobým trváním léčby, není formulář každoročního potvrzení rizik považován za relevantní, a tudíž se na tuto situaci nevztahuje. Konečně, jelikož pacientky budou posléze převedeny na neinjekční formu valproátu, má se za to, že každoroční přezkoumání bude prováděno v rámci opatření pro minimalizaci rizik doporučených pro perorální léčbu, přičemž se bude používat formulář pro každoroční potvrzení rizik. Proto není formulář pro každoroční potvrzení rizik u injekčních lékových forem nutný.

Pokud jde o nutnost dalších aktivit v rámci farmakovigilance a studií za účelem dalšího posouzení možných rizik u přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky a aby bylo možné měřit účinnost opatření pro minimalizaci rizik, objasnila skupina CMDh, že tyto studie nejsou u injekčních přípravků relevantní, jelikož množství informací, které by bylo možno shromáždit, bude omezené, a pravděpodobně nebude mít u injekčních přípravků význam vzhledem ke krátkodobému trvání použití, často v neodkladných situacích, a pouze tehdy, když nelze použít perorální lékovou formu. Na injekční lékové formy se proto nevztahuje nutnost provedení přizpůsobené studie PASS zkoumající užívání léků, dvou průzkumů zaměřených na zdravotnické pracovníky či pacienty, studie PASS z registrů s cílem charakterizovat fetální antikonvulzivní syndrom u dětí exponovaných *in utero* antiepileptickým léčivům, retrospektivní pozorovací studie ohledně asociace mezi expozicí valproátu u otce a rizikem vrozených anomálií a neurovývojových poruch včetně autismu u potomstva a pozorovací studie s cílem posoudit a identifikovat dobrou praxi při ukončení léčby valproátem a převodu z léčby valproátem.

Celkový závěr

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících látky příbuzné valproátu za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu v registraci přípravků obsahujících látky příbuzné valproátu.