

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Ranska aloitti 8. maaliskuuta 2017 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan valproaattiin liittyviä aineita sisältävien lääkevalmisteiden riskinminimointitoimien tehokkuutta koskevien huolenaiheiden vaikutusta riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntilupa (-luvut) säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 8. helmikuuta 2018 suosituksen, jonka ihmislääkkeitä käsittelevä tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Kun PRAC kuuli asiantuntijoita tämän menettelyn aikana, ilmeni joitakin lisähuolenaiheita, jotka olivat muita kuin hyvin tunnettu ja dokumentoitu sikiöön kohdistuva haitta sikiökautisen altistuksen aikana. Isän käyttämän valproaatin mahdollisesta vaikutuksesta sekä sen mahdollisesta vaikutuksesta jälkeläisten kolmanteen sukupolveen ja mitokondrioihin (mitokondriotoksisuus) keskusteltiin.

Altistuksesta siemennesteen kautta tehtiin arvio määrittämällä valproaatin AUC-arvo (aikakäyrän alle jäävä pinta-ala) naisilla, jotka olivat altistuneet valproaatille valproaattihoitoa saaneen miehen siemennesteen välityksellä. Saatu arvo oli yli 25 000 kertaa pienempi kuin saman annoksen (oraalinen kerta-annos 500 mg) suun kautta saaneiden naisten AUC-arvo. Tämän perusteella voidaan päätellä olevan erittäin epätodennäköistä, että miespotilaan käyttämä valproaatti voisi vaikuttaa haitallisesti alkioon/sikiöön tämän reitin kautta. PRAC pyysi retrospektiivista havaintotutkimusta tämän teoreettisen riskin luonnehtimiseksi tarkemmin.

Geneettiset muutokset voidaan jakaa geenimutaatioihin ja kromosomipoikkeamiin. Teoreettisesti vaikuttaa olevan mahdollista, että siittiösolujen geenimutaatiot voisivat siirtyä jälkeläisiin. Geenimutaatiotestit olivat kuitenkin negatiivisia, joten tämän tyyppinen siirtyminen on epätodennäköistä valproaatille. Siten PRAC suosittelee, että tämän hypoteesin tutkimiseksi voitaisiin tehdä muita tutkimuksia (esim. *in vitro* hiiren lymfoomakoe). Useat kromosomivauriotestit olivat positiivisia. Vaikean kromosomivaurion odotetaan johtavan siittiösolujen kuolemaan tai hedelmällisyyden heikkenemiseen eikä mutaatioiden siirtymiseen jälkeläisiin. Ei tiedetä, saattaisiko lievä kromosomivaurio siirtyä jälkeläisiin. PRAC suosittelee lisätutkimuksia.

Epigeneettinen mekanismi viittaa siihen mahdollisuuteen, että sukusoluissa olevien geenii- ilmentymien muutokset siirtyvät sikiön geeni-ilmentymään (esimerkiksi DNA-metylaation muutosten kautta). Teoreettisesti tämä on mahdollista aikuisten miesten siittiösolujen geeni- ilmentymän muutosten myötä tai sikiön kehittyvien itusolujen muutosten myötä. Yhdessä kokeessa osoitettiin, että geeni-ilmentymän (yhden geenin) muutos koirashiirillä histonideasetylaasien (HDAC) estäjälle (ei valproaatin) altistumisen jälkeen havaittiin myös näiden hiirien jälkeläisissä (Jia et al, 2015)¹, joten periaatteessa se on mahdollista. Hiirillä tehdyssä transgeneraationaalisessa kokeessa havaittiin, että valproaatin anto tiineyden aikana (10. päivänä) aiheutti autismin kaltaisia oireita ja lisäsi useiden proteiinien ilmentymistä aivoissa jälkeläisten kolmanteen sukupolveen asti. Tätä ei havaittu teratogeenisistä vaikutuksista, sillä jälkeläisten ensimmäisen sukupolven

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. 2015 Jan 6;112(1):E56-64.

epämuodostumia ei havaittu jälkeläisten toisessa ja kolmannessa sukupolvessa (Choi et al, 2016)². Vaikka tutkimuksessa onkin useita puutteita, se viittaa transgeneraationaaliseen vaikutukseen jossain määrin. PRAC katsoo, että lisätutkimuksia tarvitaan sen arvioimiseksi, voiko valproaatti todella aiheuttaa transgeneraationaalisia muutoksia jälkeläisten geeni-ilmentymään ja minkälaisia vaikutuksia sillä on.

Lisäksi mitokondriovaikutuksia koskevassa kirjallisuuskatsauksessa tunnettuja haittavaikutuksia olivat maksatoksisuus, Reyen kaltainen oireyhtymä, haimatulehdus ja immuunikato (leukopenia). Ei ole selvää näyttöä siitä, että valproaatin aiheuttamaan mitokondrioiden toimintahäiriöön liittyy autismin kehittyminen. PRAC katsoo, että nykyiset saatavilla olevat tiedot eivät anna aiheutta lisätutkimusten tekemiseen mahdollisesta yhteydestä mitokondrioiden toimintahäiriön ja autismin välillä.

Aiemmassa Euroopassa tehdyssä arvioinnissa (2014)³ suositeltiin useita koulutustoimia potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille. Kuten tässä menettelyssä arvioituista tiedoista havaitaan, koulutustoimet eivät kuitenkaan saavuttaneet kohdeyleisöä tyydyttävällä tavalla, jotta niillä olisi ollut merkittävää vaikutusta lääkemääräyksiin.

Nykyisessä lausuntopyyntömenettelyssä arvioidut käyttötiedot meneillään olevasta lääkkeidenkäyttötutkimuksesta (DUS) sekä muut tiedot (tutkimukset, kansalliset tutkimukset, anekdoottinen näyttö) osoittavat, että huomattava määrä naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, käyttää edelleen valproaattia sekä epilepsian että kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa eri jäsenvaltioissa.

Laaja kuuleminen tehtiin PRAC:n pyynnöstä. Viimeisimpiä tieteellistä ja kliinistä kokemusta koskevia tietoja saatiin kuulemalla kahta tieteellistä ryhmää (neurologia ja psykiatria). Tietoja kerättiin terveydenhuollon ammattilaisilta, naispotilailta itseltään sekä heidän perheiltään, potilasjärjestöiltä (julkinen kuuleminen, sidosryhmien tapaaminen), jotka pyrkivät lisäämään tietoisuutta valproaatin raskauden aikaiseen käyttöön liittyvästä sikiöön kohdistuvan haitan riskistä ja luonnehtimaan paremmin sitä. Näistä kuulemisista selvisi, että asiantuntijat ovat tietoisia keskustelluista riskeistä, mutta tieto ei saavuta potilaita tehokkaasti ja hyvissä ajoin.

Valproaatin riskien tietoisuuden lisäämistä koskevien toimien lisäksi eri asiantuntijat antoivat selviä suosituksia valproaatin käytön rajoittamiseksi. Heillä oli myös kliinistä kokemusta sellaisten naisten hoidosta, jotka toivovat tulevansa raskaaksi tai ovat raskaana. Etenkin terveydenhuollon ammattilaiset kertoivat kokemuksistaan valproaattihoidon keskeyttämisestä tai vaihtamisesta toiseen hoitoon. Saadakseen lisää vankkaa tietoa valproaattihoidon vaihtamisesta tai keskeyttämisestä PRAC pyysi, että tehdään havaintotutkimus, jossa määritetään ja arvioidaan parhaat käytännöt valproaatin vaihtamiseen kliinisessä käytössä.

Mitä tulee raskauteen/perhesuunnitteluun epilepsian hoidossa, PRAC myös korosti, että epilepsian hoitoon erikoistuneen lääkärin on arvioitava valproaattihoidon uudelleen ja harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Ennen raskaaksi tulemistä ja ennen ehkäisyn lopettamista on pyrittävä kaikin keinoin vaihtamaan valproaattihoidon sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon. Jos hoidon vaihtaminen ei ole mahdollista, naispotilaille on annettava neuvontaa valproaatin riskeistä syntymättömälle lapselle ja tuettava tietoon perustuvaa päätöksentekoa perhesuunnittelun suhteen.

Edellä mainitun perusteella PRAC suosittelee muutoksia valmistetietoihin, etenkin sen käytön tekemistä vasta-aiheiseksi potilaille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät täytä

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

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

raskaudenehkäisyohjelman ehtoja, ja tiedotusta terveydenhuollon ammattilaisille heille tarkoitettun tiedotteen välityksellä. Raskaudenehkäisyohjelma otetaan käyttöön, jotta vältetään raskaudenaikainen altistuminen valproaatille, ottaen huomioon, että sen käyttöön liittyy elinikäisen haitan merkittävä riski. Koulutustoimet ovat tarpeen, jotta terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat saisivat varmasti tietoa valproaatin riskeistä raskaana olevilla naisilla ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja tarpeellisista toimista, joilla minimoidaan valproaatille altistumisen riski raskauden aikana. PRAC toisti, että kussakin jäsenvaltiossa jaetaan tarvittaessa yhtä versiota koulutusmateriaalista. Myyntiluvan haltijoita kehoitetaan tekemään yhteistyötä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa sovitun koulutusmateriaalin jakelun helpottamiseksi.

PRAC suositteli parannuksia terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun oppaaseen, jotta varmistettaisiin, että valproaattia määräävät lääkärit ovat selvillä valmisteen käytön riskeistä tytöillä ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä raskaana olevilla naisilla, ja pyysi, että myös potilaita tiedotetaan näistä riskeistä asianmukaisesti. Oppaassa on kerrottava raskaudenehkäisyohjelmasta ja ehdoista, jotka valproaattihoitoa aloittavan potilaan on täytettävä. Siihen on sisällytettävä tiedot vähintään kerran vuodessa tehtävästä valproaattihoiton tarpeen uudelleenarvioinnista ja vaihtoehdoisen hoidon harkitsemisesta tytöillä, joilla kuukautiset ovat alkaneet, ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Lisäksi oppaassa on esitettävä lääkettä määrääville lääkäreille tärkeimmät toimet, joilla vähennetään valproaatin käyttöön liittyviä riskejä altistuneilla tytöillä ja naisilla potilasoppaan ja riskistä kertovan tiedotelomakkeen avulla. Terveydenhuollon ammattilaisen oppaassa on oltava suositus siitä, että valproaattia käyttävien nuorten tyttöjen vanhempien on otettava yhteys erikoislääkäriin, kun heidän tyttärensä kuukautiset alkavat, tietoa tarpeesta vaihtaa hoito, kun suunnitellaan raskautta, sekä tarpeesta käydä läpi riskistä kertova tiedotelomake ja potilaskortti vähintään kerran vuodessa.

PRAC suositteli, että potilaskortin on oltava saatavilla kaikissa jäsenvaltioissa ja kaikille valproaattia saaville potilaille. Potilaskortissa esitetään lyhyesti ja tiivistetysti tiedot valmisteen tehosta, mutta myös syntymättömään lapseen kohdistuvasta haitasta, kun sitä käytetään raskauden aikana. Siinä on oltava kehoitus tehokkaan ehkäisyn käytöstä keskeytyksettä koko hoitajakson ajan sekä muistutus vuosittaisesta uudelleenarvioinnista. Siinä on myös oltava ohjeet siitä, ettei hoitoa saa keskeyttää, ja tarpeesta ottaa yhteys lääkärin, jos raskautta suunnitellaan tai epäillään. Potilaskortti on kiinnitettävä ulkopakkaukseen, jossa se toimii muistutuksena apteekkihenkilökunnan ja potilaan väliselle keskustelulle valmistetta luovutettaessa.

PRAC suositteli, että valproaattia saaville tytöille, nuorille naisille ja naisille tarkoitettua potilasopasta parannetaan ja kehitetään edelleen. Potilasoppaassa on oltava kattavat tiedot syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä, joita aiheutuu sikiökautisesta altistumisesta valproaatille tai siihen liittyville aineille, yksityiskohtaiset tiedot raskaudenehkäisyohjelmasta valproaattialtistuksen ehkäisemiseksi raskauden aikana ja vaadittavat toimet raskauden tai toivotun raskauden suhteen. Jotta tiedot olisivat riittäviä, opasta on muokattava naisen eri elämäntilanteisiin ja ikätasolle sopivaksi: ensimmäisen kerran valproaattia määrättäessä, valproaattihoitoa jatkavat naiset, jotka eivät yritä saada lasta, valproaattihoitoa jatkavat naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka harkitsevat raskautta, sekä raskaana olevat naiset (suunnittelematon raskaus) valproaattihoiton jatkuessa. Tämä opas on annettava potilaalle.

PRAC arvioi myös vuosittaisen riskistä kertovan tiedotelomakkeen, jota on käytettävä ja joka on dokumentoitava hoidon alussa ja kerran vuodessa tehtävässä erikoislääkärin toimesta tapahtuvassa valproaattihoiton arvioinnissa.

Otettuaan huomioon kaiken näytön sekä alueet, joista on vain vähän tietoa, PRAC vaati useita toimia, joilla riskejä luonnehditaan tarkemmin, lisätään riskejä koskevaa tietoisuutta, rajoitetaan käyttöä ja määritetään nykyisten ehdotettujen toimien tehokkuus. Nykyistä meneillään olevaa lääkkeidenkäyttötutkimusta (DUS) on muokattava ja jatkettava, jotta voitaisiin arvioida

päivitettyjen riskinminimointitoimien, kuten raskaudenehkäisyohjelman ehtojen, tehokkuus ja luonnehtia tarkemmin sitä, miten ja milloin valproaattia määrätään. Terveydenhuollon ammattilaisten kesken on tehtävä tutkimus, jossa arvioidaan heidän tietämystään ja toimiaan valmistetietojen uusien rajoitusten suhteen ja sitä, ovatko he saaneet terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tiedotteen ja koulutusmateriaalin. Toinen tutkimus on tehtävä potilaiden kesken, ja siinä arvioidaan, ovatko potilaat saaneet koulutusmateriaalin. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS), jossa mieluiten käytetään olemassa olevien rekistereiden tietoja, on tehtävä. Siinä on tarkoitus luonnehtia tarkemmin fetaalista valproaattioireyhtymää lapsilla, jotka ovat altistuneet valproaatille *in utero*, verrattuna muihin epilepsialääkkeisiin. Lisäksi suositellaan retrospektiivistä havaintotutkimusta, jolla pyritään lisäämään tietämystä isän valproaattialtistuksen ja synnynnäisten epämuodostumien ja hermostovaurioiden, myös jälkeläisten autismin, riskin yhteydestä. Edelleen tehdään havaintotutkimus, jossa arvioidaan ja määritetään paras käytäntö keskeyttää ja vaihtaa valproaattihoito.

Myyntiluvan haltijoita kannustetaan painokkaasti tekemään yhteistyötä pyydettyjen toimien suhteen ja tekemään yhteistutkimuksia.

Yksi kuultujen potilaiden ja perheenjäsenten pyyntö oli visuaalisen muistutuksen lisääminen ulkopakkaukseen, jossa varoitetaan naisia syntymättömään lapseen kohdistuvasta haitasta ja kehoitetaan tehokkaan ehkäisyn käyttöön. PRAC katsoi, että tällainen ulkopakkauksen visuaalinen muistutus on tärkeä; sen avulla potilasta varoitetaan riskistä ja kehoitetaan keskustelemaan lääkärin kanssa. PRAC pyysi lisäämään visuaalisen muistutuksen ulkopakkaukseen. Laatikkoon sijoitetun tekstin lisäksi siinä voi olla symboli/kuva ja kansallisella tasolla sovittua yksityiskohtaista tietoa.

Keskusteltujen turvallisuushuolien ja raskaudenaikaisen altistuksen minimoimiseen tähtäävien riskien minimointia koskevien ehtojen perusteella kaikilla myyntiluvan haltijoilla on oltava riskinhallintasuunnitelma.

Lääkevalmisteet pidetään edelleen lisäseurantaa edellyttävien valmisteiden luettelossa.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) tarkasteli valproaattiin liittyviä aineita sisältäviä lääkevalmisteita direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn mukaisesti.
- PRAC arvioi kaikki valproaatista ja siihen liittyvistä aineista toimitetut tiedot, jotka koskevat teratogeenisia ja hermoston kehittymiseen liittyviä riskejä, käyttöä kliinisessä käytännössä ja käytössä olevien riskinminimointitoimien tehokkuutta. Näihin kuuluivat myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset vastaukset sekä neurologian ja psykiatrian tieteellisten neuvoa antavien ryhmien lausunnot. PRAC lisäksi arvioi potilasjärjestöjen, potilaiden, perheiden ja hoitajien näkemykset sekä terveydenhuollon ammattilaisten näkemykset julkisessa kuulemisessa ja erityisessä tapaamisessa.
- PRAC vahvisti sikiöaikaisen valproaatille ja siihen liittyville aineille altistumisen tunnetun riskin, johon liittyy jälkeläisten kehityshäiriöiden ja synnynnäisten epämuodostumien suurentunut riski. Uutta merkittävää tietoa tästä riskistä ei havaittu.
- PRAC katsoi, että käytössä olleet riskinminimointitoimet eivät ole estäneet riittävän tehokkaasti tahatonta sikiökautista altistumista valproaatille ja siihen liittyville aineille kaikissa käyttöaiheissa.

- PRAC katsoi, että valproaattia tai siihen liittyviä aineita sisältävien lääkevalmisteiden riskinminimointitoimia on vahvistettava tekemällä kaikista käyttöaiheista (epilepsia, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja migreenin ennaltaehkäisy) vasta-aiheisia naisilla/tyttöillä, jotka voivat tulla raskaaksi, mikäli raskaudenehkäisyohjelman ehtoja ei noudateta.
- PRAC katsoi, että epilepsian hoidossa raskaudenehkäisyohjelman mukaan epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava muita hoitovaihtoehtoja, jos nainen suunnittelee raskaaksi tulemistä. Ennen raskaaksi tulemistä ja ennen ehkäisyn lopettamista on pyrittävä kaikin keinoin vaihtamaan valproaattihoito sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon. Jos hoidon vaihtaminen ei ole mahdollista, naispotilaalle on annettava neuvontaa valproaatin riskeistä syntymättömälle lapselle ja tuettava tietoon perustuvaa päätöksentekoa perhesuunnittelun suhteen.
- PRAC katsoi, että näiden lääkevalmisteiden käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana epilepsian hoidossa, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ole. Näiden valmisteiden käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa ja migreenin ennaltaehkäisyssä.
- PRAC suositteli lisäksi muita muutoksia valmistetietoihin, kuten varoituksia ja varotoimia sekä päivitettyjä tietoja raskaudenaikaiseen altistumiseen liittyvistä riskeistä, jotta terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat saisivat enemmän tietoa.
- PRAC myös katsoi, että koulutusmateriaali on päivitettävä niin, että potilaat ja terveydenhuollon ammattilaiset saavat kattavat tiedot syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä lapsen altistuessa valproaatille *in utero*. Tietoisuuden lisäämiseksi riskeistä ja ehkäisytarpeesta on otettava käyttöön joitakin lisätoimia riskien minimoimiseksi, kuten ulkopakkauksen visuaalinen muistutus, potilaskortti ja tiedotelomake. PRAC myös suositteli myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtäviä tutkimuksia, joissa arvioidaan riskinminimointitoimien tehokkuutta. Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun tiedotteen pääkohdista sekä sen jakelun aikataulusta sovittiin.
- PRAC arvioi myös saatavilla olevan tieteellisen näytön jälkeläisten epämuodostuma- ja hermostohäiriöriskistä isän altistumisen jälkeen sekä jälkeläisten kolmannen sukupolven epämuodostuma- ja hermostohäiriöriskistä ja katsoi, että johtopäätösten tekemiseksi tarvitaan lisätutkimuksia. PRAC pyysi myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että valproaattiin liittyviä aineita sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan myyntiluvulle asetetaan sovitut ehdot ja kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja toteutetaan muut riskinminimointitoimet.

Näin ollen komitea suosittelee, että valproaattiin liittyviä aineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

CMDh:n kanta

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä johtopäätöksistä, jotka koskevat PRAC:n suositukseen liittyviä eroja

CMDh toteaa valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden injektoitavien (laskimonsisäisten, i.v.) lääkemuojojen myyntiluvan haltijan (Laboratoires Aguettant, Ranska) olleen yhteydessä ja pyytäneen lisäselvitystä PRAC:n hyväksymien lääketurvatoimien ja riskinminimointitoimien toteuttamisesta näiden laskimonsisäisten lääkemuojojen osalta, joita käytetään epilepsian tilapäiseen hoitoon, kun anto suun kautta on mahdotonta.

Myyntiluvan haltija pyytää CMDh:ta selventämään PRAC:n suosituksen toteuttamista injektoitavien lääkemuojojen osalta erottamalla tarkemmin tavanomaiset ja lisäksi toteutettavat riskinminimointitoimet, jotka on otettava huomioon muiden kuin injektoitavien valmisteiden osalta, ja ne, jotka koskevat myös injektoitavia valmisteita.

Siten CMDh selvensi, että valmistetietojen muutokset ja muut tavanomaiset toimet, joilla tiedotetaan kaikille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille valproaatin raskaudenaikaisen käytön aiheuttamasta riskistä sikiölle, koskevat kaikkia valproaattia ja siihen liittyviä aineita sisältäviä lääkevalmisteita antoreitistä riippumatta. Lisäksi kaikilla valmisteilla on oltava riskinhallintasuunnitelma.

Seuraavien riskinminimointitoimien osalta CMDh selvensi seuraavasti:

Ulkopakkauksen visuaalisen muistutuksen katsotaan olevan erittäin tärkeä muistutettaessa terveydenhuollon ammattilaisia siitä, että valproaattia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, jotka eivät täytä raskaudenehkäisyohjelman vaatimuksia eikä raskaana oleville potilaille. Tarkoituksena on muistuttaa myös keskustelun käymisestä potilaan kanssa valproaatin riskeistä. Tämä saattaa olla erityisen tärkeää siksi, että valproaatin laskimonsisäisiä lääkemuojoja määräävien lääkäreiden odotetaan olevan eri lääkäreitä kuin tavanomaisten lääkettä määräävien lääkäreiden, joihin lisätoimet riskien minimoimiseksi on kohdistettu. Visuaalisen muistutuksen katsotaan olevan tärkeä ja sitä vaaditaan lisättäväksi minkä tahansa valproaattia sisältävän lääke- tai pakkausmuodon ulkopakkaukseen.

Koulutusmateriaalia (terveydenhuollon ammattilaisten oppaan ja potilasoppaan) pidetään tärkeänä myös valproaattia ja siihen liittyviä aineita sisältävien valmisteiden injektoitavien lääkemuojojen osalta, ja siksi se on otettava käyttöön. Terveydenhuollon ammattilaisten opas itse asiassa muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia ehdoista, joita sovelletaan valproaatin antoon (esim. raskaudenehkäisyohjelma), tarpeesta keskustella riskeistä potilaan kanssa ja tarpeesta tarkistaa, onko potilas raskaana. Lisäksi, kun valproaatin laskimoon annettavia valmistemuotoja antavat todennäköisesti eri terveydenhuollon ammattilaiset kuin tavanomaiset hoitavat lääkärit, terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas näitä valmisteita varten on erittäin tärkeä – siksi kyseistä opasta toimitetaan myös lääkäreille, jotka määräävät laskimoon annettavia valproaattia sisältäviä valmisteita. Naispotilailla voi olla tilanteita, joissa valproaattihoito aloitetaan laskimoon annettavalla valmistemuodolla (ennen kotiuttamista ja suun kautta annettavan valproaatin määräämistä). Valproaatin riskejä koskevien kattavien tietojen varhaisen tiedotuksen katsotaan olevan hyvin tärkeää.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun tiedotteen suhteen myyntiluvan haltijoita kehoitetaan tekemään yhteistyötä yhden tiedotteen laatimiseksi ja jakamiseksi kussakin jäsenvaltiossa. Tiedot on jaettava kaikkien myyntiluvan haltijoiden markkinoimien valproaattia tai siihen liittyviä aineita

sisältävien valmisteiden osalta niiden antoreitistä riippumatta. Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitettussa tiedotteessa ilmoitetut riskit ja uudet vasta-aiheet ja muut riskinminimointitoimet koskevat kaikkia lääkevalmisteita.

Potilaskortin osalta CMDh selvittää, että tiedot on tarkoitettu muistutukseksi valproaatin pitkäaikaiskäyttöön. Koska injektoidut lääkevalmisteet on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön, potilaskortin hyöty on mitä todennäköisimmin vain vähäinen. Tällainen potilaskortti kiinnitetään valproaattia ja siihen liittyviä aineita sisältävien valmisteiden pakkaukseen, ja se toimii lisämuistutuksena valmistetta luovutettaessa. Jos potilaan hoito aloitetaan valproaatin laskimoon annettavalla lääkevalmisteella, josta siirrytään suun kautta annettavaan valproaattivalmisteeseen, potilaskortti tulee esiin vasta suun kautta annettavaa valproaattia sisältävää valmistetta luovutettaessa. Siksi potilaskorttia ei edellytetä valproaattia tai siihen liittyviä aineita sisältävien valmisteiden injektoiduihin lääkevalmisteisiin.

Valproaattia tai siihen liittyviä aineita sisältävien valmisteiden injektoidujen lääkevalmisteiden vuosittainen riskistä kertova tiedotelomake toimii säännöllisenä muistutuksena ja ilmoituksena valproaatin riskeistä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Koska injektoidut lääkevalmisteet on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön ja lyhytkestoiseen hoitoon, tätä vuosittaista riskistä kertovaa tiedotelomaketta ei pidetä tärkeänä eikä sitä siksi tarvita. Kun potilaat siirtyvät muuhun kuin valproaatin injektoiduun lääkevalmisteeseen, vuosittainen arviointi tehdään osana suun kautta annettavan hoidon suositeltuja riskinminimointitoimia, jolloin käytetään vuosittaista riskistä kertovaa tiedotelomaketta. Näin ollen vuosittaista riskistä kertovaa tiedotelomaketta ei vaadita injektoiduihin lääkevalmisteisiin.

Mitä tulee muihin lääketurvatoimiin, vaadittuihin tutkimuksiin valproaattia tai siihen liittyviä aineita sisältävien valmisteiden mahdollisten riskien tutkimiseksi tarkemmin sekä riskinminimointitoimien tehokkuuden mittaamiseksi, CMDh selvittää, että nämä tutkimukset eivät ole oleellisia injektoidujen valmisteiden kannalta, sillä näistä valmisteista kerätyt tiedot olisivat vähäisiä ja todennäköisesti merkityksettömiä, kun otetaan huomioon se, että niitä käytetään lyhyen aikaa, usein hätätilanteissa ja vain, jos suun kautta annettavia lääkevalmisteita ei voida antaa. Siksi lääkkeiden käyttöä koskeva muokattu PASS-tutkimus, kaksi terveystieteiden ammattilaisille tai potilaille kohdistettua tutkimusta, rekisteritiedoista tehty PASS, jossa luonnehditaan tarkemmin fetaalista valproaattioireyhtymää valproaatile *in utero* altistuneilla lapsilla, retrospektiivinen havaintotutkimus isän valproaattialtistuksen ja synnyttäneiden epämuodostumien ja hermostovaurioiden, myös jälkeläisten autismin, riskin yhteydestä sekä havaintotutkimus, jossa arvioidaan ja määritetään paras käytäntö valproaattihoidon keskeyttämiselle ja vaihtamiselle, eivät koske injektoiduvia lääkevalmisteita.

Yleiset johtopäätökset

CMDh katsoo, että valproaattiin liittyviä aineita sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja edellä kuvattuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen CMDh suosittelee, että valproaattiin liittyviä aineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoja muutetaan.