

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dana 8. ožujka 2017. Francuska je pokrenula postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je od Odbora za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) zatražila procjenu utjecaja zabrinutosti u pogledu učinkovitosti mjera minimizacije rizika na omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže tvari povezane s valproatom i izdavanje preporuke o tome treba li jedno ili više odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 8. veljače 2018. donio preporuku koju je zatim razmatrala Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Tijekom savjetovanja koja je PRAC proveo u okviru ovog postupka pojavili su se neki dodatni razlozi za zabrinutost osim dobro poznatog i dokumentiranog oštećenja ploda tijekom *in utero* izlaganja. Raspravljalo se o mogućem učinku primjene valproata u očeva, mogućem učinku na treću generaciju potomaka te o mogućim učincima na mitohondrije (mitohondrijska toksičnost).

U pogledu izloženosti putem sjemene tekućine, donesena je procjena područja ispod krivulje (AUC) za valproat u žena nakon vaginalnog izlaganja valproatu putem sjemene tekućine muškarca liječenog valproatom. Rezultat toga bila je vrijednost koja je više od 25 000 puta niža od AUC-a u žena liječenih peroralno primjenom jednake doze (jedna oralna doza od 500 mg). Može se zaključiti da je iznimno mala vjerojatnost da bi valproat primijenjen u muškog bolesnika mogao tim putem prouzročiti štetne učinke na embrionalni/fetalni razvoj. PRAC je zatražio provođenje retrospektivnog opservacijskog ispitivanja kako bi se dodatno opisao ovaj teoretski rizik.

Genske promjene mogu se podijeliti na genske mutacije i kromosomske aberacije. Čini se da je teoretski moguće da bi se genske mutacije u stanicama sperme mogle prenijeti na potomstvo. Međutim, ispitivanja genskih mutacija bila su negativna. Stoga nije vjerojatno nastupanje takve vrste prijenosa u slučaju valproata. PRAC stoga preporučuje provođenje novih ispitivanja (npr. *in vitro* test mišjeg limfoma) kako bi se ta hipoteza dodatno istražila. Nekoliko je testova oštećenja kromosoma bilo pozitivno. Smatra se da će teška oštećenja kromosoma prouzročiti odumiranje stanica sperme i smanjenu plodnost, a ne prijenos mutacija na potomstvo. Nije poznato mogu li se manja oštećenja kromosoma prenijeti na potomstvo. PRAC preporučuje dodatna istraživanja.

Epigenetički mehanizam podrazumijeva mogućnost prenošenja promjena u ekspresiji gena u gametama na ekspresiju gena u zametku (na primjer s pomoću promjena uzrokovanih DNK metilacijom). Teoretski do toga može doći zbog promjena u ekspresiji gena u stanicama sperme odraslih muških osoba ili zbog promjena u zametnim stanicama koje se razvijaju u zametku. Jednim je pokusom dokazano da je promjena u ekspresiji gena (jednog gena) u mužjaka miševa nakon izlaganja inhibitoru histon deacetilaze (HDAC) (ne valproatu) zabilježena i u potomstvu tih miševa (Jia et al, 2015.)¹, stoga je to načelno moguće. U pokusu transgeneracijskog prijenosa u miševa dokazano je da primjena valproata tijekom graviditeta (deseti dan) izaziva simptome nalik autizmu i povećanu ekspresiju nekoliko proteina u mozgu do treće generacije potomstva. To nije dokazano u slučaju teratogenih učinaka jer malformacije u prvoj generaciji potomstva nisu

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. siječnja 2015.; 112(1):E56-64.

zabilježene u drugoj i trećoj generaciji (Choi et al, 2016.)². Iako postoji nekoliko ograničenja, ispitivanje upućuje na postojanje određenog transgeneracijskog učinka. PRAC smatra da su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo može li valproat zaista izazvati transgeneracijske promjene ekspresije gena u potomstvu, te vrste učinaka koji nastaju kao posljedica toga.

Nadalje, u pregledu literature o učincima na mitohondrije opisane su poznate nuspojave, kao što su toksičnost za jetru, simptomi nalik Reyevu sindromu, pankreatitis i imunodeficijencija (leukopenija). Ne postoje jasni dokazi da je disfunkcija mitohondrija prouzročena valproatom povezana s razvojem autizma. PRAC smatra da trenutčno dostupni podatci ne opravdavaju provođenje dodatnog istraživanja moguće povezanosti disfunkcije mitohondrija i autizma.

U prethodnom pregledu lijeka (2014.)³ preporučeno je nekoliko edukacijskih mjera za bolesnike i zdravstvene radnike. Unatoč tome, pregled podataka u ovom postupku pokazao je da stopa u kojoj su edukacijske mjere dosegle ciljnu publiku nije bila dostatna da bi se ostvario značajniji utjecaj na propisivanje lijeka.

Podatci o primjeni lijeka iz zajedničkog ispitivanja potrošnje lijeka (DUS) koje je u tijeku, kao i drugi podatci (istraživanja, nacionalna istraživanja, dokazi na temelju iskustava iz prakse itd.) koji su ocijenjeni u trenutnom postupku upućivanja upućuju na to da se valproat još uvijek primjenjuje u velikom broju žena reproduktivne dobi u različitim državama članicama za indikaciju epilepsije i bipolarnog poremećaja.

Na zahtjev PRAC-a provedeno je široko savjetovanje kako bi se konzultacijama sa stručnjacima iz dviju znanstvenih skupina (neurologije i psihijatrije) prikupile sve najnovije informacije u pogledu znanstvenih i kliničkih saznanja te prikupile informacije od zdravstvenih radnika, samih bolesnika i njihovih obitelji te organizacija bolesnika (javne rasprave, sastanci dionika) koje se zalažu za bolju karakterizaciju rizika, te kako bi se podigla razina osviještenosti u pogledu rizika od oštećenja ploda prilikom primjene valproata za vrijeme trudnoće. To je savjetovanje pokazalo da su specijalisti svjesni rizika o kojima se raspravljalo, ali da informacije ne dolaze do bolesnika na odgovarajući način, pravovremeno ni učinkovito.

Osim mjera za podizanje razine osviještenosti u pogledu rizika primjene valproata, savjetovanja s raznim stručnjacima omogućila su jasne preporuke za ograničenje primjene valproata. Također su prikupljena iskustva iz kliničke prakse u pogledu liječenja žena koje žele zatrudnjeti ili su trudne. Konkretno, navedena su iskustva zdravstvenih radnika u pogledu prekida primjene valproata ili prelaska na drugu terapiju. Kako bi se dobile dodatne i detaljne informacije o prelasku na drugu terapiju i prekidu primjene valproata, PRAC je zatražio provođenje opservacijskog ispitivanja kako bi se utvrdile i ocijenile najbolje prakse za prelazak s valproata na drugi lijek u kliničkoj praksi.

U pogledu trudnoće i planiranja obitelji osoba s epilepsijom, PRAC je također naglasio da specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti mogućnosti alternativnog liječenja. Treba uložiti sve potrebne napore za prelazak na odgovarajuće alternativno liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije. Ako prelazak nije moguć, potrebno je ženi dati dodatne savjete o rizicima za nerođeno dijete povezanima s primjenom valproata kako bi joj se pomoglo u donošenju informirane odluke u pogledu planiranja obitelji.

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.* 7. studenoga 2016.; 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

Uzimajući u obzir prethodno navedene činjenice, PRAC je preporučio izmjene informacija o lijeku, ponajprije kako bi primjena lijeka bila kontraindicirana u žena u reproduktivnoj dobi koje ne ispunjavaju uvjete programa prevencije trudnoće, te radi komunikacije sa zdravstvenim radnicima putem Pisma zdravstvenim radnicima (DHPC). Sukladno tome, provest će se program prevencije trudnoće kako bi se spriječilo izlaganje valproatu za vrijeme trudnoće s obzirom na činjenicu da je njegova primjena povezana sa znatnim rizikom od cjeloživotnih štetnih posljedica. Neophodne su edukacijske mjere kako bi se zajamčila obaviještenost zdravstvenih radnika i bolesnica o rizicima povezanim s primjenom valproata u trudnica i žena u reproduktivnoj dobi te o potrebnim mjerama minimizacije rizika od izloženosti valproatu za vrijeme trudnoće. PRAC još jednom ističe potrebu distribucije jedinstvene verzije edukacijskih materijala u svakoj državi članici gdje je to potrebno. Potiče se suradnja i povezivanje nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet s nacionalnim nadležnim tijelima kako bi se olakšala distribucija usuglašenog edukacijskog materijala.

PRAC je preporučio da se vodič za zdravstvene radnike poboljša kako bi se zajamčilo da su liječnici koji propisuju valproat svjesni rizika povezanih s primjenom ovog lijeka u djevojčica, žena u reproduktivnoj dobi i trudnica te je zatražio da se i bolesnice na odgovarajući način obavijesti o tim rizicima. U vodiču bi trebalo objasniti program prevencije trudnoće i uvjete koje je potrebno zadovoljiti prije početka liječenja valproatom. Potrebno je uključiti ponovno ocjenjivanje potrebe liječenja valproatom najmanje jedanput godišnje te razmatranje mogućnosti alternativnog liječenja u djevojčica koje su imale menarhu i u žena u reproduktivnoj dobi. Osim toga, vodič treba upoznati liječnike koji propisuju lijek s ključnim mjerama za ublažavanje rizika povezanih s primjenom valproata u djevojčica i žena izloženih riziku, a to uključuje vodič za bolesnice i obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom. Vodič za zdravstvene radnike treba sadržavati preporuku da se roditelji djevojčica koje uzimaju valproat obavijeste o tome da se moraju obratiti liječniku specijalistu nakon što im je kći imala menarhu, informacije o potrebi prelaska na drugi lijek u slučaju planiranja trudnoće, te o potrebi da se obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom i kartica za bolesnika pregledaju najmanje jedanput godišnje.

PRAC je preporučio da se u svim državama članicama kartica za bolesnika stavi na raspolaganje svim bolesnicama koje primaju valproat. Informacije u kartici za bolesnika trebaju se kratko i sažeto odnositi na učinkovitost lijeka, ali i na štetnost za nerođeno dijete ako se lijek uzima za vrijeme trudnoće. U njih treba uključiti i primjenu učinkovite kontracepcije bez prekida tijekom cijelog ciklusa liječenja, kao i podsjetnik za provođenje ponovnog ocjenjivanja potrebe liječenja jedanput godišnje. Potrebno je uključiti i savjete o neprekidanju liječenja te podsjetnik da je potrebno obratiti se liječniku u slučaju planirane trudnoće ili sumnje na trudnoću. Kartica za bolesnika treba biti pričvršćena za vanjsko pakiranje lijeka kako bi se potaknuo razgovor između ljekarnika i bolesnice prilikom izdavanja lijeka.

PRAC je preporučio da se vodič za djevojčice, adolescentice i žene kojima se propisuje valproat dodatno razradi i poboljša. Vodič za bolesnike treba sadržavati sveobuhvatne informacije o rizicima za nerođeno dijete koje uzrokuje *in utero* izlaganje valproatu i povezanim tvarima, detalje o programu prevencije trudnoće kako bi se izbjeglo izlaganje valproatu za vrijeme trudnoće i potrebne postupke kada je riječ o trudnoći ili namjeri bolesnice da zatrudni. Kako bi pružio odgovarajuće informacije, vodič treba biti prilagođen različitim životnim situacijama i dobi žene: prvo propisivanje lijeka, žene koje nastavljaju liječenje valproatom i ne pokušavaju ostati trudne, žene u reproduktivnoj dobi koje nastavljaju liječenje valproatom i razmišljaju o trudnoći, trudnice (neplanirana trudnoća) koje nastavljaju liječenje valproatom. Ovaj vodič trebalo bi uručiti bolesnicama.

PRAC je pregledao i godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom koji bi liječnik specijalist trebao upotrebljavati i dokumentirati na početku i tijekom svake godišnje procjene liječenja valproatom.

Uzimajući u obzir sve dokaze, kao i područja za koja su informacije ograničene, PRAC je zatražio nekoliko mjera kako bi se dodatno opisali rizici, podigla razina osviještenosti u pogledu rizika, ograničila primjena te utvrdila učinkovitost trenutno predloženih mjera. Ispitivanje potrošnje lijeka koje je u tijeku treba prilagoditi i nastaviti kako bi se ocijenila učinkovitost ažuriranih mjera minimizacije rizika, uključujući uvjete iz programa prevencije trudnoće, te kako bi se dodatno opisali načini propisivanja valproata. Potrebno je anketirati zdravstvene radnike kako bi se ocijenilo njihovo poznavanje novih ograničenja iz informacija o lijeku i postupanje, te provjerilo jesu li primili Pismo zdravstvenim radnicima (DHPC) i edukacijske materijale. Potrebno je anketirati i bolesnice kako bi se provjerilo jesu li primile edukacijske materijale. Treba provesti ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS), po mogućnosti na temelju podataka iz postojećih registara s ciljem dodatne karakterizacije fetalnog antikonvulzivnog sindroma u djece prilikom *in utero* izlaganja valproatu u usporedbi s drugim antiepilepticima. Osim toga, preporučuje se provođenje retrospektivnog opservacijskog ispitivanja kako bi se bolje razumjela povezanost između izlaganja očeva valproatu i rizika od kongenitalnih anomalija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući autizam u potomstva. Nadalje, provest će se opservacijsko ispitivanje kako bi se ocijenila i utvrdila najbolja praksa za prekid liječenja valproatom i prelazak na drugu terapiju.

Nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet snažno se potiče na suradnju u pogledu traženih mjera i provođenje zajedničkih ispitivanja.

Bolesnice i članovi obitelji koji su sudjelovali u savjetovanju tražili su, među ostalim, stavljanje vizualnog podsjetnika na vanjsko pakiranje lijeka kako bi se žene upozorile na štetnost za nerođeno dijete i istodobno preporučila primjena učinkovite kontracepcije. PRAC se složio da je takav vizualni podsjetnik na vanjskom pakiranju važan kako bi se bolesnice upozorile na rizike i potaknule na savjetovanje s liječnikom te je zatražio stavljanje vizualnog podsjetnika na vanjsko pakiranje lijeka. Osim teksta u okviru može se dodati i simbol/piktogram, a detalje treba prilagoditi na nacionalnoj razini.

S obzirom na sigurnosna pitanja o kojima se raspravlja i cijeli niz uvjeta za minimizaciju rizika kojima je cilj smanjiti izloženost za vrijeme trudnoće na najmanju moguću mjeru, svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju uspostaviti plan upravljanja rizikom.

Predmetni lijekovi i dalje će biti navedeni na popisu lijekova pod dodatnim praćenjem.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže tvari povezane s valproatom.
- PRAC je pregledao sve dostavljene podatke za valproat i povezane tvari u vezi s teratogenim i neurorazvojnim rizicima, primjenom u kliničkoj praksi i učinkovitosti uspostavljenih mjera minimizacije rizika. U to su bili uključeni pisani odgovori koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao i zaključci znanstvenih savjetodavnih skupina za područje neurologije i psihijatrije. Osim toga, PRAC je na javnoj raspravi i posebnom sastanku razmotrio stajališta organizacija bolesnika, bolesnika, obitelji i skrbnika, te mišljenja zdravstvenih radnika.

- PRAC je potvrdio postojanje poznatog rizika prilikom intrauterine izloženosti valproatu i povezanim tvarima, povezanog s povećanim rizikom od razvojnih poremećaja i kongenitalnih anomalija u potomstva. U pogledu tog rizika nisu utvrđene nove značajne informacije.
- PRAC je zaključio da postojeće mjere minimizacije rizika nisu dostatno učinkovite za sprječavanje nenamjernog *in utero* izlaganja valproatu i povezanim tvarima u svim indikacijama.
- PRAC je zaključio da mjere minimizacije rizika za lijekove koji sadrže valproat ili povezane tvari treba pojačati kontraindikacijom u žena/djevojaka u reproduktivnoj dobi u svim indikacijama (epilepsija, bipolarni poremećaji i profilaksa migrene) ako nisu ispunjeni uvjeti posebnog programa prevencije trudnoće.
- PRAC smatra da program prevencije trudnoće treba odražavati da u indikaciji epilepsije, ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti mogućnosti alternativnog liječenja. Treba uložiti sve potrebne napore za prelazak na odgovarajuće alternativno liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije. Ako prelazak nije moguć, potrebno je ženi dati dodatne savjete o rizicima za nerođeno dijete povezanima s primjenom valproata kako bi joj se pomoglo u donošenju informirane odluke u pogledu planiranja obitelji.
- PRAC je zaključio da je primjena predmetnih lijekova u liječenju epilepsije za vrijeme trudnoće kontraindicirana, osim u slučajevima u kojima ne postoji odgovarajuća mogućnost alternativnog liječenja. Primjena tih lijekova u liječenju bipolarnih poremećaja i u profilaksi migrene kontraindicirana je za vrijeme trudnoće.
- Osim toga, PRAC je radi boljeg informiranja zdravstvenih radnika i bolesnica preporučio druge izmjene informacija o lijeku poput upozorenja i mjera opreza pri uporabi te ažuriranja informacija o rizicima povezanima s izlaganjem za vrijeme trudnoće.
- Kako bi se podigla razina osviještenosti u pogledu rizika i potrebe za kontracepcijom, PRAC je također zaključio da je potrebno ažurirati edukacijske materijale kojima je cilj u cijelosti informirati bolesnice i zdravstvene radnike o rizicima za nerođeno dijete prilikom *in utero* izlaganja valproatu, te provesti dodatne mjere minimizacije rizika, kao što su vizualni podsjetnik na vanjskom pakiranju lijeka, kartica za bolesnika i obrazac potvrde. Kako bi se ocijenila učinkovitost mjera minimizacije rizika, PRAC je također preporučio provođenje ispitivanja nakon davanja odobrenja. Dogovoreni su osnovni elementi Pisma zdravstvenim radnicima, kao i rokovi za distribuciju.
- PRAC je pregledao i dostupne znanstvene dokaze o riziku od malformacija i neurorazvojnih poremećaja u djece nakon izlaganja očeva i riziku od malformacija i neurorazvojnih poremećaja u trećoj generaciji potomstva te smatra kako je za donošenje zaključaka potrebno dodatno istraživanje. PRAC je zatražio provođenje ispitivanja nakon davanja odobrenja.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže tvari povezane s valproatom i dalje povoljan, uz pridržavanje dogovorenih uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere minimizacije rizika.

Odbor je, slijedom toga, preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže tvari povezane s valproatom.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Detaljno objašnjenje znanstvene osnove za odstupanja od preporuke PRAC-a

CMDh potvrđuje primitak dopisa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Laboratoires Aguettant, Francuska) o lijekovima koji sadrže formulacije za ubrizgavanje valproata injekcijom (intravenske formulacije) u kojem se traži dodatno pojašnjenje u pogledu provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera minimizacije rizika koje je PRAC donio za te intravenske formulacije indicirane za privremeno liječenje epilepsije kada peroralna primjena nije moguća.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet traži od CMDh-a da pojasni provedbu zaključka PRAC-a u pogledu injektabilnih oblika lijeka tako da se napravi dodatna razlika između rutinskih/dodatnih aktivnosti minimizacije rizika koje treba razmotriti za lijekove koji nisu injektabilni i aktivnosti primjenjivih na injektabilne lijekove.

Stoga je CMDh pojasnio da su izmjene informacija o lijeku i druge rutinske mjere kojima se svi zdravstveni radnici i bolesnice obavještavaju o rizicima za fetus prilikom primjene valproata za vrijeme trudnoće primjenjive na sve lijekove koji sadrže valproat i povezane tvari, bez obzira na put primjene. Osim toga, za sve lijekove treba uspostaviti plan upravljanja rizikom.

U pogledu mjera minimizacije rizika u nastavku, CMDh je pojasnio sljedeće:

U pogledu vizualnog podsjetnika na vanjskom pakiranju lijeka, smatra se da je bitno podsjetiti zdravstvene radnike da se valproat ne smije primjenjivati u žena u reproduktivnoj dobi koje ne ispunjavaju uvjete iz plana prevencije trudnoće ni u trudnih bolesnica, čime se potiče razgovor s bolesnicom o rizicima primjene valproata. To bi moglo biti osobito važno s obzirom na to da se očekuje da su propisivači intravenskih formulacija valproata različiti od uobičajenih propisivača na koje je usmjerena provedba dodatnih mjera minimizacije rizika. Smatra se da je vizualni podsjetnik važan te se mora staviti na vanjska pakiranja svih formulacija i pripravaka valproata.

U pogledu edukacijskih materijala (tj. vodiča za zdravstvene radnike i vodiča za bolesnike), smatra se da su i oni relevantni za injektabilne oblike lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari te se stoga trebaju primjenjivati. Naime, u vodiču za zdravstvene radnike nalazit će se podsjetnik zdravstvenim radnicima o uvjetima koji su primjenjivi u slučaju primjene valproata (npr. plan prevencije trudnoće) te o potrebi da se s bolesnicom razgovara o rizicima i provjeri status trudnoće. Nadalje, kako je vjerojatno da će intravenske formulacije valproata primjenjivati zdravstveni radnici koji nisu liječnici koji obično provode liječenje, od ključne je važnosti da za te lijekove postoji vodič za zdravstvene radnike i stoga će se vodič za zdravstvene radnike dostaviti i propisivačima intravenskih formulacija lijekova koji sadrže valproat. Moguće su situacije kada će liječenje bolesnica valproatom započeti intravenskom formulacijom (prije prelaska na propisanu peroralnu primjenu). Smatra se da je prijeko potrebno u ranoj fazi priopćiti potpune informacije o rizicima primjene valproata.

U pogledu distribucije Pisma zdravstvenim radnicima (DHPS), potiče se suradnja svih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako bi se u svakoj državi članici pripremio i distribuirao jedinstveni DHPS te se zahtijeva sudjelovanje svih nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari u širenju informacija, bez obzira na put primjene lijeka (lijekova). Informacije iz DHPC-a o rizicima i novim kontraindikacijama te drugim mjerama minimizacije rizika primjenjive su na sve formulacije.

U pogledu informacija u kartici za bolesnika, CMDh je pojasnio da one trebaju služiti kao podsjetnik pri dugoročnoj primjeni valproata. Budući da su injektabilne formulacije indicirane samo za kratkoročnu primjenu, vrlo je vjerojatno da će kartica za bolesnika imati ograničenu vrijednost. Nadalje, kartica za bolesnika treba biti pričvršćena na vanjsko pakiranje lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari i služiti kao dodatni podsjetnik prilikom izdavanja lijeka. Bolesnicama u kojih se započelo s liječenjem intravenskim formulacijama valproata te potom prešlo na oblike lijekova koji sadrže valproat za peroralnu primjenu, kartica za bolesnika uručit će se prilikom izdavanja lijekova za peroralnu primjenu. Prema tome, smatra se da kartica za bolesnika nije potrebna za injektabilne formulacije lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari.

Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom za injektabilne formulacije lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari treba služiti kao povremeni podsjetnik i potvrda o upoznatosti s rizicima primjene valproata u žena u reproduktivnoj dobi. Budući da su injektabilne formulacije indicirane za kratkoročnu primjenu i kratko trajanje liječenja, smatra se da taj godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom nije relevantan, a stoga ni primjenjiv. Naposljetku, kako će bolesnice kasnije prijeći na oblik valproata koji nije injektabilan, smatra se da će se godišnja procjena provoditi u okviru mjera za svođenje rizika na najmanju moguću mjeru preporučenih za peroralno liječenje, kada će se koristiti godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom. Slijedom toga, godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom nije potreban za injektabilne formulacije.

S obzirom na to da je potrebna provedba drugih farmakovigilancijskih aktivnosti i ispitivanja kako bi se dodatno istražili mogući rizici lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari te kako bi se utvrdila učinkovitost mjera minimizacije rizika, CMDh je pojasnio da ta ispitivanja neće biti relevantna za injektabilne lijekove jer bi informacije koje bi se mogle prikupiti za te lijekove bile ograničene i vjerojatno ne bi bile značajne s obzirom na kratko trajanje primjene, često u hitnim situacijama i samo ako primjena oralnih formulacija nije moguća. Stoga se na injektabilne formulacije ne primjenjuju prilagođeno ispitivanje PASS o potrošnji lijeka, dva anketiranja zdravstvenih radnika ili bolesnica, ispitivanje PASS na temelju registara s ciljem karakterizacije fetalnog antikonvulzivnog sindroma u djece prilikom *in utero* izlaganja antiepilepticima, retrospektivno opservacijsko ispitivanje povezanosti izlaganja očeva valproatu i rizika od kongenitalnih anomalija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući autizam u potomstva, te opservacijsko ispitivanje kojem je cilj ocijeniti i utvrditi najbolju praksu za prekid liječenja valproatom i prelazak na drugu terapiju.

Opći zaključak

Slijedom toga, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže tvari povezane s valproatom i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

Stoga CMDh preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže tvari povezane s valproatom.