

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

L'8 marzo 2017 la Francia ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle preoccupazioni relative all'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti sostanze correlate al valproato e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 8 febbraio 2018 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Nel corso delle consultazioni che il PRAC ha condotto nell'ambito di questa procedura, sono sorte ulteriori preoccupazioni, diverse da quelle relative ai danni per il feto ben noti e documentati durante l'esposizione *in utero*. Sono stati discussi il potenziale impatto dell'uso paterno del valproato, il possibile effetto sui nati della terza generazione e le eventuali ripercussioni sui mitocondri (tossicità mitocondriale).

Per quanto riguarda l'esposizione attraverso il liquido seminale, è stata effettuata una stima dell'area sotto la curva (AUC) per il valproato in una donna a seguito di esposizione vaginale attraverso il liquido seminale di un uomo trattato con valproato. La stima ha rivelato un valore inferiore di oltre 25 000 volte all'AUC in una donna trattata per via orale con una dose uguale (dose orale singola di 500 mg). Si può concludere che è estremamente improbabile che il valproato, quando viene utilizzato da un paziente di sesso maschile, possa causare effetti avversi all'embrione/al feto con questa modalità. Il PRAC ha chiesto la realizzazione di uno studio osservazionale retrospettivo al fine di caratterizzare ulteriormente questo rischio teorico.

Le mutazioni genetiche possono essere suddivise in mutazioni geniche e aberrazioni cromosomiche. Sembra teoricamente possibile che le mutazioni geniche nelle cellule spermatiche possano essere trasmesse alla prole. Tuttavia, i test per tali mutazioni sono risultati negativi. Pertanto, non è probabile che questo tipo di trasmissione si verifichi per il valproato. Il PRAC raccomanda pertanto la possibile realizzazione di altri test (ad esempio su cellule di linfoma di topo *in vitro*) per esaminare ulteriormente quest'ipotesi. Diversi test per danni cromosomici sono risultati positivi. Danni cromosomici gravi dovrebbero causare la morte delle cellule spermatiche e/o una ridotta fertilità e non la trasmissione di mutazioni alla prole. Non è noto se danni cromosomici lievi possano essere trasmessi alla prole. Il PRAC ha raccomandato la realizzazione di ulteriori studi.

Il meccanismo epigenetico riguarda la possibilità che le variazioni dell'espressione genica nei gameti siano trasmesse all'espressione genica nell'embrione (ad esempio attraverso mutazioni nella metilazione del DNA). Teoricamente ciò è possibile attraverso alterazioni dell'espressione genica nelle cellule spermatiche di maschi adulti o attraverso alterazioni dello sviluppo delle cellule germinali nell'embrione. Da un esperimento è emerso che un'alterazione dell'espressione genica (un gene) in topi maschi in seguito all'esposizione a un inibitore della deacetilasi istonica (HDAC) (non valproato) è stata osservata anche nella prole di questi topi (Jia et al, 2015)¹, quindi in linea

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 (*L'inibizione dell'HDAC conferisce effetti transgenerazionali benefici nei topi affetti dalla malattia di Huntington attraverso l'alterazione del DNA e la metilazione istonica*). Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

di principio è possibile. Nell'ambito di un esperimento transgenerazionale nei topi è stato rilevato che la somministrazione del valproato durante la gravidanza (giorno 10) produceva sintomi di tipo autistico e aumentava l'espressione di diverse proteine nel cervello fino ai nati della terza generazione. Tali risultati non riguardavano gli effetti teratogeni, dal momento che le malformazioni presenti nei nati della prima generazione non sono state osservate in quelli della seconda e terza generazione (Choi et al, 2016)². Malgrado la presenza di diversi limiti, lo studio suggerisce che vi erano alcuni effetti transgenerazionali. Il PRAC concorda nel ritenere che occorrono ulteriori studi per valutare se il valproato possa effettivamente indurre alterazioni transgenerazionali dell'espressione genica nella prole e i tipi degli effetti conseguenti.

Inoltre, in una rassegna della letteratura relativa agli effetti sui mitocondri, erano descritti effetti indesiderati noti quali epatotossicità, sindrome di Reye, pancreatite e immunodeficienza (leucopenia). Non sussistono prove certe che la disfunzione mitocondriale causata dal valproato sia associata allo sviluppo dell'autismo. Il PRAC è del parere che i dati attualmente disponibili non giustificano ulteriori indagini sulla potenziale associazione tra disfunzione mitocondriale e autismo.

Nella precedente revisione europea (2014)³ erano state raccomandate diverse misure di informazione per i pazienti e gli operatori sanitari. Tuttavia, come evidenziato nei dati esaminati nell'ambito di questa procedura, tali misure di informazione non hanno raggiunto i destinatari in modo soddisfacente perché si potesse avere un impatto significativo sulle prescrizioni.

I dati sull'uso derivanti dallo studio congiunto di utilizzazione del medicinale (DUS) in corso di realizzazione e altri dati (indagini, indagini nazionali, prove a carattere aneddotico, ecc.) che sono stati valutati nell'attuale deferimento indicano che il valproato è tuttora utilizzato da una percentuale considerevole di donne in età fertile in diversi Stati membri sia per l'epilessia sia per il disturbo bipolare.

Su richiesta del PRAC è stata realizzata un'ampia consultazione per raccogliere le informazioni più recenti in termini di conoscenza scientifica e clinica con due gruppi scientifici (neurologia e psichiatria) nonché per ricevere informazioni dagli operatori sanitari, dalle pazienti stesse e dalle loro famiglie oltre che dalle organizzazioni di pazienti (audizioni pubbliche, riunioni delle parti interessate) che chiedono una migliore caratterizzazione e una più ampia sensibilizzazione sui rischi di danni al feto derivanti dall'uso del valproato in gravidanza. Tali consultazioni hanno rivelato che gli specialisti sono consapevoli dei rischi discussi, ma le informazioni non raggiungono adeguatamente i pazienti in modo tempestivo ed efficace.

Oltre alle misure di sensibilizzazione sui rischi del valproato, dalle diverse consultazioni di esperti sono emerse raccomandazioni chiare per limitarne l'uso. Le consultazioni hanno inoltre offerto l'esperienza della prassi clinica sulla gestione delle donne che desiderano iniziare una gravidanza o si trovano in stato di gravidanza. In particolare, è stata fornita l'esperienza degli operatori sanitari sull'interruzione del valproato o sul passaggio ad altri medicinali. Per ottenere ulteriori informazioni attendibili sul passaggio ad altri medicinali e sull'interruzione del valproato, il PRAC ha chiesto la realizzazione di uno studio osservazionale allo scopo di identificare e valutare le migliori prassi per il suddetto passaggio nella prassi clinica.

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 (*L'ereditarietà transgenerazionale di fenotipi autistici in topi esposti all'acido valproico durante la gravidanza*). 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

Per quanto riguarda la gravidanza/pianificazione familiare nell'epilessia, il PRAC ha sottolineato altresì che uno specialista esperto nella gestione di tale affezione deve rivalutare la terapia con il valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere compiuto ogni sforzo per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento e prima di sospendere la contraccezione. Se il passaggio ad altri medicinali non è possibile, la donna deve ricevere un'ulteriore consulenza sui rischi del valproato per il feto al fine di essere sostenuta nell'adozione di una decisione informata sulla pianificazione familiare.

Alla luce di quanto precede, il PRAC ha raccomandato che fossero apportate variazioni alle informazioni sul prodotto, in particolare per controindicarne l'uso nelle donne in età fertile che non soddisfano le condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza, e alla comunicazione con gli operatori sanitari attraverso l'adozione di una modalità di comunicazione diretta con questi ultimi. Sarà attuato di conseguenza un programma di prevenzione della gravidanza per prevenire l'esposizione al valproato durante la gravidanza dato che al suo uso è associato un rischio significativo di danno permanente. Sono necessarie misure informative per garantire che gli operatori sanitari e i pazienti siano al corrente dei rischi associati al valproato nelle donne in gravidanza e in età fertile nonché delle misure necessarie per ridurre al minimo il rischio di esposizione al valproato in gravidanza. Il PRAC ribadisce che venga diffusa un'unica versione del materiale informativo in ciascuno Stato membro, ove opportuno. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono incoraggiati a collaborare e a cooperare con le autorità nazionali competenti per facilitare la diffusione del materiale informativo concordato.

Il PRAC ha raccomandato che siano apportati miglioramenti alla guida per gli operatori sanitari allo scopo di garantire che i medici che prescrivono il valproato siano consapevoli dei rischi connessi all'uso di detto medicinale nelle bambine, nelle donne in età fertile e nelle donne in stato di gravidanza, chiedendo che anche le pazienti siano informate adeguatamente di questi rischi. La guida deve spiegare il programma di prevenzione della gravidanza e le condizioni da soddisfare prima di iniziare un trattamento con il valproato. Deve essere prevista una rivalutazione almeno annuale della necessità di seguire una terapia con il valproato e la presa in considerazione di opzioni terapeutiche alternative nelle bambine in età puberale e nelle donne in età fertile. Inoltre, la guida deve consentire ai medici prescriventi di acquisire una certa familiarità con le principali azioni intese a ridurre i rischi associati all'uso del valproato nelle ragazze e nelle donne esposte attraverso la guida per i pazienti e il modulo di riconoscimento dei rischi. La guida per gli operatori sanitari deve includere la raccomandazione di informare i genitori delle ragazze che usano il valproato circa la necessità di contattare lo specialista dopo la comparsa del menarca nelle figlie; inoltre, deve contenere informazioni sulla necessità di passare a un altro medicinale quando si pianifica una gravidanza o di esaminare attentamente il modulo di riconoscimento dei rischi e la carta per il paziente, con frequenza almeno annuale.

Il PRAC ha raccomandato che sia messa a disposizione una scheda del paziente in tutti gli Stati membri e a tutti i pazienti che assumono il valproato. Le informazioni contenute nella scheda del paziente devono essere brevi e concise per quanto riguarda l'efficacia del medicinale e il danno per il feto in caso di assunzione durante la gravidanza. È necessario includere un avvertimento sull'uso di una contraccezione efficace senza interruzione durante tutto il periodo di trattamento nonché un avvertimento per una rivalutazione annuale. Devono essere inclusi anche consigli sulla non interruzione del trattamento e sulla necessità di contattare un medico qualora si pianifichi o si sospetti una gravidanza. La scheda del paziente deve essere allegata sulla confezione esterna come promemoria per il confronto tra farmacista e paziente al momento della distribuzione del medicinale.

Il PRAC ha raccomandato che la guida per il paziente destinata alle bambine, alle adolescenti e alle donne cui viene prescritto il valproato sia ulteriormente ampliata e migliorata. La guida per il paziente deve fornire informazioni complete sui rischi per il feto derivanti dall'esposizione *in utero*

al valproato e sostanze correlate, i dettagli del programma di prevenzione della gravidanza per evitare l'esposizione al valproato durante quest'ultima e le azioni necessarie in termini di gravidanza o intenzione di iniziare una gravidanza. Per fornire informazioni adeguate, la guida deve essere adattata alle varie situazioni nella vita di una donna ed essere adeguata all'età: la prima prescrizione, donne che continuano il trattamento con il valproato e non desiderano avere un figlio, donne in età fertile che continuano il trattamento con il valproato e prendono in considerazione la possibilità di iniziare una gravidanza, donne in stato di gravidanza (gravidanza non pianificata) mentre continuano il trattamento con il valproato. Questa guida deve essere consegnata al paziente.

Il PRAC ha revisionato inoltre il modulo annuale di riconoscimento dei rischi che deve essere utilizzato e documentato all'inizio e nel corso di ciascuna revisione annuale del trattamento con il valproato da parte di uno specialista.

Tenendo conto di tutte le prove nonché dei settori in cui le informazioni sono limitate, il PRAC ha chiesto l'attuazione di diverse misure al fine di caratterizzare ulteriormente i rischi, aumentare la consapevolezza degli stessi, limitare l'uso e valutare l'efficacia delle misure attualmente proposte. Lo studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS) attualmente in fase di realizzazione deve essere adattato e continuato per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi aggiornate, comprese le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza, e per caratterizzare ulteriormente i modelli di prescrizione del valproato. Occorre realizzare un'indagine tra gli operatori sanitari per valutare la loro conoscenza e le loro reazioni in merito alle nuove restrizioni nelle informazioni sul prodotto e verificare se hanno ricevuto la comunicazione diretta agli operatori sanitari e il materiale informativo, unitamente a un'altra indagine tra i pazienti per verificare il ricevimento di detto materiale. Deve essere condotto uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) usando i dati ricavati preferibilmente dai registri esistenti per caratterizzare ulteriormente la sindrome fetale da anticonvulsivanti in bambini con esposizione al valproato *in utero* rispetto ad altri farmaci antiepilettici. Inoltre, al fine di una maggiore sensibilizzazione sull'associazione tra l'esposizione paterna al valproato e il rischio di anomalie congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, compreso l'autismo nella prole, è raccomandato uno studio osservazionale retrospettivo. In aggiunta, sarà condotto uno studio osservazionale per valutare e identificare le migliori prassi nell'interruzione del trattamento con il valproato e nel passaggio ad altri trattamenti.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono vivamente incoraggiati a collaborare sulle misure richieste e a realizzare studi congiunti.

Tra le richieste dei pazienti e dei familiari consultati figurava l'apposizione di un'avvertenza visiva sulla confezione esterna per avvisare le donne del danno per il feto e consigliarle inoltre immediatamente di usare una contraccezione efficace. Il PRAC, concordando che tale avvertenza visiva apposta sulla confezione esterna è importante per avvisare la paziente sui rischi e invitarla a consultare immediatamente un medico, ne ha chiesto l'apposizione sulla confezione esterna. Oltre al testo evidenziato in un riquadro l'avvertenza potrebbe includere un simbolo/pittogramma, con i dettagli da adattare a livello nazionale.

In considerazione delle questioni di sicurezza attualmente discusse e dell'intera serie di condizioni per la minimizzazione dei rischi intese a rendere minima l'esposizione in gravidanza, tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono disporre di un piano di gestione del rischio.

I medicinali continueranno a figurare nell'elenco di monitoraggio addizionale.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti sostanze collegate al valproato.
- Il PRAC ha valutato la totalità dei dati presentati per il valproato e sostanze correlate per quanto riguarda i rischi teratogeni e per lo sviluppo neurologico, l'uso nella prassi clinica e l'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi in atto, comprese le risposte presentate per iscritto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nonché i risultati dei gruppi scientifici consultivi in neurologia e psichiatria. Inoltre, il PRAC ha valutato le opinioni delle organizzazioni di pazienti, dei pazienti, delle famiglie e degli assistenti e quelle degli operatori sanitari nel corso di un'audizione pubblica e di una riunione dedicata.
- Il PRAC ha confermato il rischio noto dell'esposizione intrauterina al valproato e sostanze correlate, associato a un maggiore rischio di disturbi dello sviluppo e di anomalie congenite nella prole, senza che fosse individuata alcuna nuova informazione significativa su questo rischio.
- Il PRAC ha concluso che le misure di minimizzazione dei rischi poste in essere non sono state sufficientemente efficaci per prevenire l'esposizione *in utero* non intenzionale al valproato e sostanze correlate in tutte le indicazioni.
- Il PRAC ha altresì concluso che le misure di minimizzazione per i medicinali contenenti il valproato o sostanze correlate devono essere rafforzate attraverso la previsione di controindicazioni in tutte le indicazioni (epilessia, disturbo bipolare e profilassi dell'emicrania) in donne/ragazze in età fertile, a meno che siano soddisfatte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza.
- Il PRAC ha ritenuto che il programma di prevenzione della gravidanza debba rispecchiare questo aspetto nell'indicazione relativa all'epilessia: se una donna sta pianificando una gravidanza, uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia deve rivalutare la terapia con il valproato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Deve essere compiuto ogni sforzo per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento e prima di sospendere la contraccezione. Se il passaggio ad altri medicinali non è possibile, la donna deve ricevere un'ulteriore consulenza sui rischi del valproato per il feto al fine di essere sostenuta nell'adozione di una decisione informata sulla pianificazione familiare.
- Per l'uso in gravidanza nel trattamento dell'epilessia, il PRAC ha concluso che questi medicinali sono controindicati, a meno che non vi sia alcuna opzione terapeutica alternativa adatta. Per l'uso nel trattamento del disturbo bipolare e nella profilassi dell'emicrania questi medicinali sono controindicati in gravidanza.
- Inoltre, il PRAC ha raccomandato che fossero apportate altre modifiche alle informazioni sul prodotto quali avvertenze e precauzioni d'uso e informazioni aggiornate sui rischi correlati all'esposizione durante la gravidanza per informare meglio operatori sanitari e pazienti.
- Il PRAC ha inoltre concluso che vi era la necessità di aggiornare il materiale destinato a fornire informazioni esaurienti ai pazienti e agli operatori sanitari sui rischi per il feto quando viene esposto *in utero* al valproato, nonché di attuare alcune ulteriori misure di minimizzazione dei rischi quali un'avvertenza visiva sulla confezione esterna, una scheda per il paziente e un modulo di riconoscimento per sensibilizzare ai rischi e alla necessità della contraccezione. Il PRAC ha inoltre raccomandato la realizzazione di studi post-autorizzazione per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi. Sono stati

concordati gli elementi essenziali di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica di distribuzione.

- Il PRAC ha inoltre esaminato le prove scientifiche disponibili sul rischio di malformazioni e di disturbi dello sviluppo neurologico per la prole dopo l'esposizione paterna e il medesimo rischio per i nati della terza generazione ritenendo altresì necessario prevedere ulteriori studi prima di potere trarre conclusioni. Il PRAC ha chiesto la realizzazione di studi post-autorizzazione.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti sostanze correlate al valproato rimanga favorevole fatto salvo il rispetto delle condizioni concordate per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e delle misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi concordate.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti sostanze correlate al valproato.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CMDh fa riferimento alla comunicazione ricevuta da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Laboratoires Aguetant, Francia) di medicinali contenenti formulazioni di valproato iniettabili (per via endovenosa) che chiede ulteriore chiarezza per l'attuazione delle attività di farmacovigilanza e delle misure di minimizzazione dei rischi adottate dal PRAC per queste formulazioni per via endovenosa indicate per la gestione temporanea dell'epilessia quando la somministrazione per via orale non è possibile.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio chiede al CMDh di chiarire l'attuazione dei risultati del PRAC per le forme iniettabili, differenziando ulteriormente le attività di minimizzazione dei rischi di routine/addizionali da prendere in considerazione per i medicinali non iniettabili e quelle applicabili anche ai medicinali iniettabili.

Il CMDh ha chiarito pertanto che le modifiche alle informazioni sul prodotto e alle altre misure di routine per informare sui rischi per il feto quando il valproato è assunto durante la gravidanza destinate a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti sono applicabili a tutti i medicinali contenenti il valproato e sostanze correlate, indipendentemente dalla via di somministrazione. Inoltre, per tutti i prodotti deve essere previsto un piano di gestione dei rischi.

Per le seguenti misure di minimizzazione dei rischi, il CMDh ha chiarito quanto segue.

Per quanto riguarda l'avvertenza visiva sulla confezione esterna, si ritiene fondamentale rammentare agli operatori sanitari che il valproato non deve essere somministrato alle donne in età fertile che non soddisfano i requisiti del programma di prevenzione della gravidanza o alle pazienti in stato di gravidanza, avviando quindi una discussione con la paziente sui rischi del valproato. Ciò potrebbe essere particolarmente importante perché i medici prescriventi le formulazioni per via endovenosa di valproato dovrebbero essere diversi dai consueti medici prescriventi individuati durante l'attuazione delle misure di minimizzazione dei rischi addizionali. L'avvertenza visiva è considerata importante e deve essere apposta sulla confezione esterna di qualsiasi formulazione e presentazione di valproato.

Per quanto concerne il materiale informativo (vale a dire la guida per gli operatori sanitari e la guida per i pazienti), anch'esso è considerato pertinente per le forme iniettabili di medicinali contenenti il valproato e sostanze correlate e deve essere quindi messo a punto. Infatti, la guida per gli operatori sanitari fornirà un promemoria a questi ultimi sulle condizioni che si applicano alla somministrazione del valproato (ad esempio programma di prevenzione della gravidanza), la necessità di discutere dei rischi con la paziente e la verifica dello stato di gravidanza. Inoltre, poiché le formulazioni di valproato per via endovenosa saranno somministrate probabilmente da operatori sanitari diversi dai consueti medici curanti, il fatto di disporre di una guida per gli operatori sanitari per questi medicinali è fondamentale. Pertanto, tale guida sarà fornita anche ai medici che prescrivono la formulazione per via endovenosa di medicinali contenenti il valproato. Per le pazienti potrebbero verificarsi situazioni in cui il trattamento con il valproato è iniziato con la formulazione per via endovenosa (prima di passare alla somministrazione orale del valproato). Una comunicazione tempestiva di informazioni complete sui rischi del valproato è considerata essenziale.

Per quanto riguarda la diffusione della comunicazione diretta agli operatori sanitari, tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono invitati a collaborare ai fini della preparazione e diffusione di un'unica comunicazione diretta agli operatori sanitari in ciascuno Stato membro e tutti i suddetti titolari che commercializzano medicinali contenenti il valproato e sostanze correlate sono tenuti a partecipare alla divulgazione delle informazioni, indipendentemente dalla via di somministrazione del/dei loro medicinale/medicinali. Le informazioni fornite attraverso la comunicazione diretta agli operatori sanitari sui rischi e sulle nuove controindicazioni e altre misure di minimizzazione dei rischi sono applicabili a tutte le formulazioni.

Per quanto concerne la scheda del paziente, il CMDh chiarisce che le informazioni sono intese quale promemoria per l'uso di lungo periodo del valproato. Poiché le formulazioni iniettabili sono indicate soltanto per un uso di breve durata, la scheda del paziente avrà probabilmente un valore limitato. Inoltre, tale scheda deve essere allegata alla confezione dei medicinali contenenti il valproato e sostanze correlate e fungere da ulteriore promemoria durante la distribuzione. Nei casi di pazienti per i quali il trattamento è iniziato con formulazioni di valproato per via endovenosa e passa poi a forme di medicinali contenenti il valproato da somministrare per via orale, la scheda del paziente sarà fornita al momento della distribuzione dei medicinali contenenti appunto il valproato da somministrare per via orale. Pertanto, si ritiene che la scheda del paziente non sia necessaria per le formulazioni iniettabili dei medicinali contenenti il valproato e sostanze correlate.

Il modulo annuale di riconoscimento dei rischi per le formulazioni iniettabili di medicinali contenenti il valproato e sostanze correlate è inteso quale promemoria permanente e riconoscimento dei rischi del valproato per le donne in età fertile. Poiché le formulazioni iniettabili sono indicate per un uso di breve periodo con un trattamento di breve durata, questo modulo annuale di riconoscimento dei rischi è considerato non rilevante e quindi non applicabile. Infine, poiché in definitiva le pazienti passeranno alla forma di valproato non iniettabile, si ritiene che la revisione annuale sarà svolta nel quadro delle misure di minimizzazione dei rischi raccomandate per il trattamento orale nell'ambito del quale sarà dunque utilizzato il modulo annuale di riconoscimento dei rischi. Di conseguenza, tale modulo annuale non è necessario per le formulazioni iniettabili.

Per quanto riguarda le altre attività di farmacovigilanza e gli studi necessari per valutare ulteriormente i potenziali rischi dei prodotti contenenti il valproato e sostanze correlate nonché per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi, il CMDh ha chiarito che questi studi non sarebbero pertinenti per i prodotti iniettabili poiché le informazioni che potrebbero essere raccolte per tali prodotti sarebbero limitate e probabilmente non significative in considerazione della breve durata d'uso, spesso in situazioni d'urgenza e soltanto quando le formulazioni per via orale non possono essere somministrate. Pertanto, lo studio PASS sull'utilizzazione del farmaco adattato, le due indagini destinate agli operatori sanitari o ai pazienti, lo studio PASS in base ai registri per caratterizzare la sindrome fetale da anticonvulsivanti in bambini con esposizione *in utero* a farmaci antiepilettici, lo studio osservazionale retrospettivo sull'associazione tra l'esposizione paterna al valproato e il rischio di anomalie congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, compreso l'autismo nella prole, e lo studio osservazionale per valutare e identificare le migliori prassi per l'interruzione del trattamento con il valproato e il passaggio ad altri medicinali non sono applicabili alle formulazioni iniettabili.

Conclusione generale

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per i medicinali contenenti sostanze correlate al valproato, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni descritte.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti sostanze correlate al valproato.