

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2017 m. kovo 8 d. Prancūzija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos valdymo komiteto (PRAC) įvertinti su rizikos mažinimo priemonių veiksmingumu susijusių susirūpinimą kelusių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su valproatu susijusių medžiagų, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimą (-us), sustabdyti jo (-ų) galiojimą, keisti jo (-ų) sąlygas, ar palikti jį (-uos) galioti.

2018 m. vasario 8 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Konsultacijų, kurias PRAC surengė vykdant šią procedūrą, metu, be kitų gerai žinomų ir dokumentais pagrįstų susirūpinimą kelusių klausimų dėl vaistinių preparatų žalos vaisiui, kai juos vartoja nėščia motina, iškilė tam tikrų papildomų klausimų. Buvo aptartas galimas tėvo vartojamo valproato poveikis, galimas poveikis trečios kartos palikuoniams ir galimas poveikis mitochondrijoms (toksinis poveikis mitochondrijoms).

Kalbant apie poveikį per sėklą, buvo įvertintas valproato plotas po kreive (AUC) moters organizme, valproatui patekus į makštį su valproatu gydyto vyro sėkla. Gauta AUC vertė buvo daugiau kaip 25 000 kartų mažesnė už AUC tokia pat doze (viena 500 mg geriamoji dozė) *per os* gydytos moters organizme. Galima daryti išvadą, kad itin mažai tikėtina, jog paciento vyro vartojamas valproatas taip sukeltų nepageidaujamą poveikį embrionui ir (arba) vaisiui. PRAC pareikalavo atlikti retrospektyvinį stebimąjį tyrimą, kad būtų galima išsamiau ištirti šią teorinę riziką.

Genetinius pakitimus galima skirstyti į genų mutacijas ir chromosomų aberacijas. Teoriškai atrodo įmanoma, kad spermatozoidų ląstelių genų mutacijos galėtų būti perduotos palikuoniams. Vis dėlto tyrimų dėl genų mutacijų rezultatai buvo neigiami. Taigi, vartojant valproatą, tokių mutacijų neįmanoma perduoti palikuoniams. Todėl PRAC rekomenduoja atlikti kitus tyrimus (pvz., *in vitro* pelių limfomos tyrimą), kad būtų galima išsamiau ištirti šią hipotezę. Kelių tyrimų dėl chromosomų pažeidimo rezultatai buvo teigiami. Manoma, kad sunkūs chromosomų pažeidimai lemtų spermatozoidų ląstelių žūtį, o ne mutacijų perdavimą palikuoniams. Nežinoma, kad nežymus chromosomų pažeidimas galėtų būti perduotas palikuoniams. PRAC rekomendavo atlikti išsamesnius tyrimus.

Epigenetinis mechanizmas reiškia gametose įvykusių genų ekspresijos pakitimų perdavimo genų ekspresijai embrione (pvz., DNR metilinimo pokyčių forma) galimybę. Teoriškai tai gali pasireikšti genų ekspresijos pakitimais suaugusių vyrų spermatozoidų ląstelėse arba besivystančių embrioninių ląstelių pakitimais embrione. Atlikus vieną bandymą, nustatyta, kad panaudojus histonų deacetilazių (HDAC) inhibitorių (ne valproatą) pelių patinų organizme įvykęs genų ekspresijos (vieno geno) pakitimas pasireiškė ir šių pelių palikuonių organizme (Jia *et al*, 2015)¹, taigi, iš esmės tai yra įmanoma. Atlikus transgeneracinio poveikio bandymą su pelėmis, nustatyta, kad panaudojus valproatą gestacijos laikotarpiu (10-ą dieną), palikuoniams iki trečios kartos pasireiškė į autizmą panašūs simptomai ir padidėjusi kelių baltymų ekspresija galvos smegenyse. Teratogeninio poveikio tyrimo rezultatai buvo priešingi – pirmos kartos palikuoniams nustatytos vaisiaus formavimosi ydos nepasireiškė antros ir

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. Slopinant HDAC, dėl pakitusio DNR ir histonų metilinimo pasireiškia teigiamas transgeneracinis poveikis Hantingtono liga sergančioms pelėms (angl. *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.

trečios kartos palikuoniams (Choi *et al*, 2016)². Nors šis tyrimas turi kelis trūkumus, jo duomenys leidžia manyti, kad valproatas turi tam tikrą transgeneracinį poveikį. PRAC sutinka, kad būtina atlikti daugiau mokslinių tyrimų, siekiant įvertinti, ar valproatas iš tiesų gali sukelti transgeneracinius genų ekspresijos pokyčius palikuonių organizme ir kokį poveikį šie pokyčiai gali turėti.

Be to, literatūros apžvalgoje, susijusioje su poveikiu mitochondrijoms, buvo aprašyti žinomi šalutinio poveikio reiškiniai, kaip antai toksinis poveikis kepenims, į Reye sindromą panašus sindromas, pankreatitas ir imunodeficitas (leukopenija). Nėra aiškių įrodymų, kad valproato sukelta mitochondrijų disfunkcija susijusi su autizmu vystymusi. PRAC laikosi nuomonės, kad, atsižvelgiant į šiuo metu turimus duomenis, nėra pagrindo išsamiau tirti galimą mitochondrijų disfunkcijos sąsają su autizmu.

Atlikus ankstesnę ES lygmens peržiūrą (2014³), buvo rekomenduotos kelios mokomosios priemonės pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams. Vis dėlto, kaip matyti iš šios procedūros metu peržiūrėtų duomenų, mokomosios priemonės nepasiekė tikslinės auditorijos tokiu mastu, kad tai turėtų reikšmingą poveikį receptų išrašymui.

Remiantis dar neužbaigto bendro vaisto vartojimo tyrimo duomenimis ir kitais duomenimis (tyrimais, nacionaliniais tyrimais, stebėjimų duomenimis ir kt.), kurie buvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu, skirtingose valstybėse narėse tiek pagal epilepsijos, tiek pagal bipolinio sutrikimo indikaciją valproatą vis dar vartoja didelė vaisingo amžiaus moterų (VAM) grupės dalis.

PRAC prašymu buvo surengtos plataus masto konsultacijos, kad, konsultuojantis su dviem mokslinėmis grupėmis (neurologijos ir psichiatrijos), būtų galima surinkti visą naujausią informaciją, susijusią su mokslinėmis ir klinikinėmis žiniomis, taip pat surinkti informaciją iš sveikatos priežiūros specialistų, pačių pacienčių ir jų šeimos narių bei pacientų organizacijų (viešojo klausymo, suinteresuotųjų subjektų posėdžio metu), kurios ragina geriau ištirti žalos vaisiui riziką, kai valproatas vartojamas nėštumo laikotarpiu, bei didinti informuotumą šiuo klausimu. Iš šių konsultacijų rezultatų matyti, kad specialistai žino apie minėtą riziką, bet informacija nepasiekia pacientų laiku ir ji platinama neveiksmingai.

Be priemonių, kuriomis numatyta didinti informuotumą apie valproato keliamą riziką, įvairių konsultacijų su ekspertais metu buvo pateiktos aiškios rekomendacijos apriboti valproato vartojimą. Jie taip pat pateikė informaciją apie klinikinėje praktikoje sukauptą pastoti norinčių arba nėščių moterų gydymo patirtį. Visų pirma buvo pateikta informacija apie sveikatos priežiūros specialistų patirtį nutraukiant gydymą valproatu arba pereinant prie gydymo kitu vaistu. Siekdamas surinkti papildomos patikimos informacijos apie gydymo valproatu nutraukimą ir perėjimą nuo gydymo valproatu prie gydymo kitu vaistu, PRAC pareikalavo atlikti stebimąjį tyrimą, kad būtų galima nustatyti ir įvertinti geriausią perėjimo nuo gydymo valproatu prie gydymo kitu vaistu patirtį klinikinėje praktikoje.

Dėl nėštumo ir (arba) šeimos planavimo sergant epilepsija, PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad epilepsijos gydymo patirties turintis specialistas turi įvertinti valproato terapiją ir apsvarstyti, kokius kitus vaistus pacientas galėtų vartoti. Reikėtų visokeriopaipai stengtis, kad prieš pastodama ir prieš nustodama naudoti kontracepcijos priemonės, pacientė pereitų prie gydymo kitu tinkamu vaistu. Jeigu nėra galimybės pereiti prie gydymo kitu vaistu, moterį reikėtų išsamiau pakonsultuoti dėl valproato keliamos rizikos dar negimusiam vaikui, kad remdamasi turima informacija, ji galėtų priimti atitinkamą sprendimą dėl šeimos planavimo.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC rekomendavo iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus ir visų pirma juose nurodyti, kad šio vaisto negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims,

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. Transgeneracinis į autizmą panašių fenotipų paveldimumas, panaudojus valpro rūgštį pelėms gestacijos laikotarpiu (angl. *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_substance/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f

kurios nesilaiko nėštumo prevencijos programos sąlygų, taip pat pateikti informaciją sveikatos priežiūros specialistams, išplatinant tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC). Taip pat bus įgyvendinta nėštumo prevencijos programa, kad valproatas nebūtų vartojamas nėštumo laikotarpiu, atsižvelgiant į tai, kad jo vartojimas siejamas su didele visų gyvenimą išliekančios žalos rizika. Būtina parengti mokomąsias priemones, siekiant užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų informuoti apie valproato keliamą riziką nėščioms ir vaisingo amžiaus moterims ir apie priemones, kurių būtina imtis siekiant sumažinti valproato patekimo į organizmą nėštumo laikotarpiu riziką. PRAC pakartojo, kad prireikus kiekvienoje valstybėje narėje turėtų būti platinama viena mokomosios medžiagos versija. Registruotojai raginami bendradarbiauti ir palaikyti ryšius su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, kad būtų lengviau platinti sutartą mokomąją medžiagą.

PRAC rekomendavo patobulinti sveikatos priežiūros specialistams skirtą vadovą, siekiant užtikrinti, kad valproatą skiriantys gydytojai žinotų apie šio preparato keliamą riziką, kai jį vartoja mergaitės, vaisingo amžiaus ir nėščios moterys, ir paprašė, kad pacientai taip pat būtų atitinkamai informuoti apie šią riziką. Šiame vadove turėtų būti paašškinta apie nėštumo prevencijos programą, taip pat nurodytos sąlygos, kurios turi būti įvykdytos prieš pradėdant gydymą valproatu. Į jį taip pat reikėtų įtraukti informaciją apie tai, kad bent kartą per metus reikia pakartotinai įvertinti, ar tęsti valproato terapiją, ir apsvarstyti, kokius kitus vaistus galėtų vartoti mergaitės, kurioms prasidėjusios mėnesinės, ir vaisingo amžiaus moterys. Be to, vadove vaistus skiriantys gydytojai turėtų būti supažindinti su pagrindiniais veiksmiais, kurių reikėtų imtis siekiant sumažinti su valproato vartojimu siejamą riziką šį vaistą vartojančioms mergaitėms ir moterims, naudojant paciento vadovą ir supažindinimo su rizika patvirtinimo formą. Į sveikatos priežiūros specialistams skirtą vadovą reikėtų įtraukti rekomendaciją informuoti valproatą vartojančių mažų mergaičių tėvus apie būtinybę kreiptis į specialistą, kai jų dukrai prasidės mėnesinės, taip pat informaciją apie būtinybę planuojant nėštumą pereiti prie gydymo kitu vaistu ir apie būtinybę bent kartą per metus peržiūrėti supažindinimo su rizika patvirtinimo formą ir paciento kortelę.

PRAC rekomendavo užtikrinti, kad visose valstybėse narėse visi valproatą vartojantys pacientai gautų paciento kortelę. Paciento kortelėje turėtų būti pateikta trumpa ir glausta informacija apie preparato veiksmingumą, taip pat apie žalą dar negimusiam kūdikiui, kai vaistas vartojamas nėštumo laikotarpiu. Į ją turėtų būti įtraukta informacija apie veiksmingas kontracepcijos priemones, kurias reikia naudoti nepertraukiamai visą gydymo kursą, taip pat priminimas kasmet atlikti pakartotinį vertinimą. Taip pat turėtų būti įtrauktas patarimas nenutraukti gydymo ir kreiptis į gydytoją, kai planuojama pastoti arba įtariamas nėštumas. Ši paciento kortelė turėtų būti pritvirtinta ant išorinės dėžutės, kad kaip priminimas paskatintų vaistininko ir paciento diskusiją išduodant preparatą.

PRAC rekomendavo toliau plėtoti ir tobulinti paciento vadovą mergaitėms, paauglėms ir moterims, kurioms išrašomas valproatas. Paciento vadove turėtų būti pateikta išsami informacija apie dar negimusiam vaikui kylančią riziką dėl valproato ir kitų medžiagų poveikio *in utero*, išsamūs nėštumo prevencijos programos, kuri vykdoma siekiant išvengti valproato poveikio nėštumo laikotarpiu, duomenys ir veiksmiai, kurių reikia imtis nėštumo laikotarpiu arba kai siekiama pastoti. Kad paciento vadove būtų pateikta tinkama informacija, jis turėtų būti pritaikytas atsižvelgiant į skirtingas moters gyvenimo aplinkybes ir atitikti jos amžių, pvz., kai vaistas išrašomas pirmą kartą, kai moteris tęsia gydymą valproatu ir neketina turėti vaikų, kai vaisingo amžiaus moteris tęsia gydymą valproatu ir svarsto galimybę pastoti, kai gydymą valproatu tęsianti moteris pastoja (neplanuotas nėštumas). Šis vadovas turėtų būti įteiktas pacientui.

PRAC taip pat peržiūrėjo kasmet peržiūrimą supažindinimo su rizika patvirtinimo formą, kurią reikėtų naudoti ir patvirtinti dokumentais pradėdant gydymą ir kasmet, kai specialistas peržiūri gydymą valproatu.

Atsižvelgdamas į visus duomenis ir į tas sritis, kuriose sukaupta nedaug informacijos, PRAC pareikalavo įgyvendinti kelias priemones, kad būtų galima išsamiau iširti šią riziką, didinti informuotumą apie šią

riziką, apriboti vartojimą ir įvertinti šiuo metu pasiūlytų priemonių veiksmingumą. Šiuo metu atliekamą vaisto vartojimo tyrimą reikėtų pritaikyti ir tęsti, siekiant įvertinti atnaujintų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant nėštumo prevencijos programos sąlygas, veiksmingumą ir išsamiau apibrėžti valproato išrašymo tvarką. Reikėtų atlikti sveikatos priežiūros specialistų apklausą, siekiant įvertinti jų žinias ir elgseną, susijusią su naujais preparato informaciniuose dokumentuose nurodytais apribojimais, ir sužinoti, ar jie gavo tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPS) ir mokomąją medžiagą, ir dar vieną pacientų apklausą, siekiant įvertinti, kiek pacientų gavo mokomąją medžiagą. Naudojant, geriausia, esamų registrų duomenis, reikėtų atlikti poregistracinį saugumo tyrimą, siekiant išsamiau iširti antikvulsantų sukeliama vaisiaus sindromą (angl. *foetal anticonvulsant syndrome*), kai vaikai patiria valproato poveikį *in utero*, jį lyginant su kitų vaistų nuo epilepsijos poveikiu. Be to, siekiant sukaupti daugiau žinių apie sąsają tarp tėvo vartoto valproato poveikio ir palikuonių apsigimimų bei neurologinių ir vystymosi sutrikimų, įskaitant autizmą, rizikos, rekomenduojama atlikti retrospektyvinį stebimąjį tyrimą. Taip pat bus atliktas stebimasis tyrimas, kuriuo numatoma įvertinti ir nustatyti geriausią gydymo valproatu nutraukimo ir perėjimo nuo gydymo valproatu prie gydymo kitu vaistu patirtį.

Registruotojai primygtinai raginami bendradarbiauti įgyvendinant reikiamas priemones ir atlikti bendrus tyrimus.

Vienas iš pacientų ir jų šeimos narių, su kuriais konsultuotasi, prašymų buvo prašymas atspausdinti aiškiai matomą priminimą ant išorinės pakuotės, kuris įspėtų moteris apie žalą dar negimusiam kūdikiui ir iš karto patartų joms naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. PRAC sutarė, kad toks aiškiai matomas priminimas ant išorinės dėžutės yra svarbus siekiant įspėti pacientą apie riziką ir paskatinti jį pasitarti su gydytoju, ir nurodė ant išorinės pakuotės atspausdinti aiškiai matomą priminimą. Tai gali būti ne tik apibrėžtas tekstas, bet ir simbolis (piktograma); su šiuo priminimu susijusios smulkios detalės turėtų būti pritaikytos nacionaliniu lygmeniu.

Atsižvelgiant į aptartus saugumo klausimus ir visas sąlygas, kuriomis siekiama sumažinti vaisto poveikio nėštumo laikotarpiu riziką, visi registruotojai turi būti parengę rizikos mažinimo planą.

Šie vaistiniai preparatai ir toliau bus įtraukti į papildomai stebimų vaistinių preparatų sąrašą.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su valproatu susijusių medžiagų;
- PRAC apsvaustė visus pateiktus duomenis apie valproatą ir susijusias medžiagas, susijusius su teratogeninio poveikio ir neurologinių bei vystymosi sutrikimų rizika, vartojimu klinikinėje praktikoje ir taikomų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumu, įskaitant registruotojų raštu pateiktus atsakymus bei neurologijos ir psichiatrijos sričių mokslinių konsultacijų grupių posėdžių rezultatus. Be to, PRAC aptarė pacientų organizacijų, pacientų, jų šeimos narių ir pacientus slaugančių asmenų nuomones, taip pat sveikatos priežiūros specialistų nuomones, kurios buvo išsakytos viešojo klausymo bei specialaus posėdžio metu;
- PRAC patvirtino žinomą valproato ir susijusių medžiagų poveikio gimdoje, siejamo su padidėjusia palikuonių vystymosi sutrikimų ir apsigimimų rizika, pavojų. Naujos reikšmingos informacijos apie šį pavojų nenustatyta;

- PRAC priėjo prie išvados, kad įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės nepakankamai veiksmingos siekiant išvengti nenumatyto valproato ir susijusių medžiagų poveikio *in utero*, jas vartojant pagal visas indikacijas;
- PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ar susijusių medžiagų, rizikos mažinimo priemonės reikėtų sugriežtinti, nurodant, kad vaisingo amžiaus moterims (mergaitėms) jų negalima vartoti pagal nė vieną indikaciją (epilepsijos, bipolinių sutrikimų ir migrenos profilaktikos), nebent laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad į nėštumo prevencijos programą turėtų būti įtraukta informacija apie tai, kad valproatą vartojant pagal epilepsijos indikaciją, jeigu moteris ketina pastoti, epilepsijos gydymo patirties turintis gydytojas turi pakartotinai įvertinti valproato terapiją ir apsvastyti, kokius kitus vaistus pacientė galėtų vartoti. Reikėtų visokeriopaipai stengtis, kad prieš pastodama ir prieš nustodama naudoti kontracepcijos priemonės, pacientė pereitų prie gydymo kitu tinkamu vaistu. Jeigu nėra galimybės pereiti prie gydymo kitu vaistu, moterį reikėtų išsamiau pakonsultuoti dėl valproato keliamos rizikos dar negimusiam vaikui, kad, remdamasi turima informacija, ji galėtų priimti atitinkamą sprendimą dėl šeimos planavimo.
- Dėl šių vaistinių preparatų vartojimo gydant epilepsiją nėštumo laikotarpiu, PRAC priėjo prie išvados, kad jų negalima vartoti, nebent nėra kito tinkamo vaisto. Kalbant apie šių preparatų vartojimą gydant bipolinius sutrikimus ir taikant migrenos profilaktiką, jų negalima vartoti.
- Be to, PRAC rekomendavo įgyvendinti kitus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, pvz., į juos įtraukti įspėjimus ir atsargumo priemones dėl vaisto vartojimo ir atnaujintą informaciją apie riziką, susijusią su poveikiu nėštumo laikotarpiu, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų išsamiau informuoti.
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad reikia atnaujinti mokomąją medžiagą, kuria siekiama išsamiai informuoti pacientus ir sveikatos priežiūros specialistus apie riziką dar negimusiam vaikui dėl valproato poveikio *in utero*, taip pat įgyvendinti tam tikras papildomas rizikos mažinimo priemones, kaip antai aiškiai matomą priminimą ant išorinės pakuotės, paciento kortelę ir patvirtinimo formą, siekiant didinti informuotumą apie šią riziką ir būtinybę naudoti kontracepcijos priemones. PRAC taip pat rekomendavo atlikti poregistracinius tyrimus, siekiant įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą. Buvo suderinti pagrindiniai tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams elementai, taip pat jo išplatavimo terminai.
- Taip pat PRAC peržiūrėjo turimus mokslinius duomenis apie tėvo vartojamo vaisto keliamą formavimosi ydų ir neurologinių bei vystymosi sutrikimų riziką palikuoniams, formavimosi ydų ir neurologinių bei vystymosi sutrikimų riziką trečios kartos palikuoniams ir laikėsi nuomonės, jog reikia atlikti daugiau mokslinių tyrimų, kad būtų galima padaryti išvadas šiuo klausimu. PRAC pareikalavo atlikti poregistracinius tyrimus.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su valproatu susijusių medžiagų, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdytos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendinti preparato informacinių dokumentų pakeitimai bei kitos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Dėl šių priežasčių komitetas rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su valproatu susijusių medžiagų, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

CMD(h) informuoja gavusi švirkščiamų (intraveninių) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, registruotojo (įmonės „Laboratoires Aguettant“, Prancūzija) laiškus, kuriais prašoma išsamiau paaiškinti, kaip įgyvendinti PRAC patvirtintą farmakologinio budrumo veiklą ir rizikos mažinimo priemones dėl šių intraveninių preparatų, kurie skiriami pagal laikino epilepsijos gydymo indikaciją, kai pacientas negali vartoti vaistų *per os*.

Registruotojas prašo CMD(h) paaiškinti, kaip įgyvendinti PRAC išvadas dėl švirkščiamų preparatų, toliau diferencijuojant įprastinę ir papildomą rizikos mažinimo veiklą, kurią reikėtų taikyti nešvirkščiamų preparatų atveju, taip pat rizikos valdymo veiklą, taikytiną švirkščiamų preparatų atveju.

Todėl CMD(h) preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir kitos įprastinės priemonės, kuriomis numatyta informuoti visus sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus apie riziką vaisiui, kai valproatas vartojamas nėštumo laikotarpiu, taikytinos visiems vaistiniams preparatams, kuriuose yra valproato ir susijusių medžiagų, nepaisant to, koku būdu jie vartojami. Be to, dėl visų preparatų turėtų būti parengtas rizikos valdymo planas (RMP).

Dėl toliau nurodytų rizikos mažinimo priemonių CMD(h) pateikė toliau išdėstyta paaiškinimą.

Dėl aiškiai matomo priminimo ant išorinės pakuotės, laikomasi nuomonės, jog jis yra būtinas siekiant priminti sveikatos priežiūros specialistams, kad valproato negalima skirti vaisingo amžiaus moterims, kurios nesilaiko nėštumo prevencijos plano reikalavimų, taip pat nėščioms pacientėms, ir taip paskatinti diskusiją su pacientu apie valproato keliamą riziką. Tai gali būti itin svarbu, nes įgyvendinant papildomas rizikos mažinimo priemones, intraveninius valproato preparatus skiriantys gydytojai veikiausiai skirs nuo įprastinių vaistų skiriančių gydytojų. Manoma, kad aiškiai matomas priminimas yra svarbus ir jį reikia išspausdinti ant visų formų ir rūšių valproato preparatų išorinės pakuotės.

Dėl mokomosios medžiagos (t. y. sveikatos priežiūros specialistams skirto vadovo ir paciento vadovo) taip pat laikomasi nuomonės, kad ji yra aktuali vartojant (naudojant) švirkščiamus preparatus, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, todėl ją reikėtų parengti. Iš tiesų sveikatos priežiūros specialistams skirtame vadove jiems bus primintos sąlygos, kurios taikomos naudojant valproatą (pvz., nėštumo prevencijos planas), taip pat bus priminta, kad reikia aptarti riziką su paciente ir patikrinti, ar ji ne nėščia. Be to, kadangi intraveninius valproato preparatus veikiausiai švirkš ne įprasti gydytojai, o kiti sveikatos priežiūros specialistai, itin svarbu, kad būtų parengtas sveikatos priežiūros specialistams skirtas vadovas dėl šių preparatų, todėl toks sveikatos priežiūros specialistams skirtas vadovas taip pat bus pateiktas intraveninius preparatus, kurių sudėtyje yra valproato, skiriantiems gydytojams. Gydant pacientės moteris, gali susiklostyti tam tikros aplinkybės, kai gydymas pradedamas intraveniniais preparatais (vėliau išrašyta iš ligoninės pacientė vartoja valproatą *per os*). Manoma, jog labai svarbu, kad kuo anksčiau būtų pateikta visa informacija apie valproato keliamą riziką.

Dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams platinimo, visi registruotojai raginami bendradarbiauti, kad kiekvienoje valstybėje narėje būtų parengtas ir išplatintas vienas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams ir visi registruotojai, prekiaujantys preparatais, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, turi dalyvauti platinant šią informaciją, nepaisant to, koku būdu vartojami jų vaistiniai preparatai. Tiesioginiame pranešime sveikatos priežiūros specialistams

pateikta informacija apie riziką ir naujas kontraindikacijas bei kitas rizikos mažinimo priemonės taikytina visų formų preparatams.

Kalbant apie paciento kortelę, CMD(h) paaiškino, kad ši informacija skirta priminti apie tam tikrus valproato vartojimo aspektus, kai jis vartojamas ilgą laiką. Kadangi švirkščiami preparatai skirti vartoti tik trumpą laiką, paciento kortelės vertė tikriausiai nebus labai didelė. Be to, tokia paciento kortelė bus tvirtinama prie vaistų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, pakuotės ir išduodant vaistus, atliks papildomo priminimo funkciją. Jeigu paciento gydymas pradėtas naudojant intraveninius valproato preparatus, o vėliau pereita prie gydymo geriamosios formos valproato preparatais, paciento kortelė bus parodyta išduodant geriamuosius preparatus su valproatu. Todėl manoma, kad paciento kortelė nebūtina švirkščiamiesiems preparatams, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų.

Švirkščiamų formų preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, atveju kasmet peržiūrima supažindinimo su rizika patvirtinimo forma skirta periodiškai priminti apie valproato keliamą riziką vaisingo amžiaus moterims ir patvirtinti, kad apie ją žinoma. Kadangi švirkščiami preparatai skirti vartoti trumpą laiką, kai taikomas trumpalaikis gydymas, manoma, kad ši kasmet peržiūrima supažindinimo su rizika patvirtinimo forma neaktuali, todėl ji nereikalinga. Kadangi pacientai galiausiai pereis prie gydymo nešvirkščiamos formos valproatu, manoma, kad kasmetinė peržiūra bus atliekama įgyvendinant rizikos mažinimo priemones, kurias rekomenduota taikyti vartojant geriamuosius vaistus, kai bus naudojama kasmet peržiūrima supažindinimo su rizika patvirtinimo forma. Taigi, švirkščiamųjų preparatų atveju nereikia rengti kasmet peržiūrimos supažindinimo su rizika patvirtinimo formos.

Dėl kitos farmakologinio budrumo veiklos ir tyrimų, kuriuos reikia atlikti, siekiant išsamiau ištirti galimą riziką, vartojant preparatus, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, ir įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, CMD(h) paaiškino, kad šie tyrimai nebūtų aktualūs švirkščiamųjų preparatų atveju, nes apie šiuos preparatus pavyktų surinkti nedaug informacijos ir ji veikiausiai nebūtų naudinga, atsižvelgiant į tai, kad šie vaistai vartojami trumpą laiką, neretai neatidėliotinomis aplinkybėmis ir tik tais atvejais, kai negalima vartoti geriamųjų preparatų. Todėl švirkščiamiesiems preparatams netaikytinas reikalavimas atlikti pritaikytą poregistracinį saugumo tyrimą dėl vaisto vartojimo, dvi sveikatos priežiūros specialistų arba pacientų apklausas, registrų duomenimis pagrįstą poregistracinį saugumo tyrimą, siekiant ištirti antikonvulsantų sukeltą vaisiaus sindromą, kai pasireiškia vaistų nuo epilepsijos poveikis *in utero*, retrospektyvinį stebimąjį tyrimą dėl sąsajos tarp tėvo vartoto valproato ir palikuonių apsigimimų ir neurologinių bei vystymosi sutrikimų, įskaitant autizmą, rizikos ir stebimąjį tyrimą, kuriuo numatyta įvertinti ir nustatyti geriausią gydymo valproatu nutraukimo ir perėjimo nuo gydymo valproatu prie gydymo kitu vaistu patirtį.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su valproatu susijusių medžiagų, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su valproatu susijusių medžiagų, registracijos pažymėjimų sąlygas.