

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Francija 2017. gada 8. martā ierosināja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (PRAC) izvērtēt ietekmi, ko bažas par riska mazināšanas pasākumu efektivitāti rada uz zāļu, kuru sastāvā ir valproātam radniecīgas vielas, ieguvumu un risku attiecību, un sniegt ieteikumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību(-as) vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

PRAC 2018. gada 8. februārī sniedza ieteikumu, ko saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu izskatīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMDh).

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Šajā procedūrā PRAC rīkotās apspriešanās laikā ir radušās dažas papildu bažas, kas nav saistītas ar vispārzināmo un dokumentēto kaitējumu auglim *in utero* iedarbības gadījumā. Tika apspriesta valproāta lietošanas tēva līnijā potenciālā ietekme, potenciālā ietekme uz trešās paaudzes pēcnācējiem un potenciālā ietekme uz mitohondrijiem (mitohondriālā toksicitāte).

Attiecībā uz iedarbību ar spermas šķidrumu tika novērtēts valproāta laukums zem līknes (AUC) sievietei pēc valproāta vaginālas iedarbības ar tāda vīrieša spermas šķidrumu, kurš ir ārstēts ar valproātu. Iegūtā vērtība bija vairāk nekā 25 000 reižu zemāka nekā AUC sievietei, kura ārstēta, orāli ievadot tādu pašu devu (vienreizēju perorālu 500 mg devu). Var secināt, ka ir ārkārtīgi maza varbūtība, ka valproāts, ko lieto vīriešu dzimuma pacients, šajā iedarbības ceļā varētu radīt nelabvēlīgu ietekmi uz embriju/augli. PRAC lūdza veikt retrospektīvu novērojumpētījumu šā teorētiskā riska papildu raksturošanai.

Ģenētiskās izmaiņas var tikt iedalītas gēnu mutācijās un hromosomu aberācijās. Teorētiski šķiet iespējams, ka spermas šūnu gēnu mutācijas varētu tikt nodotas pēcnācējiem. Tomēr gēnu mutāciju testi bija negatīvi. Tas nozīmē, ka šāda veida pārneses varbūtība valproāta gadījumā ir niecīga. Tādēļ PRAC iesaka veikt citus testus (piemēram, *in vitro* peļu limfomas testu) šīs hipotēzes papildu izpētei. Vairāki hromosomu bojājumu testi bija pozitīvi. Nopietni hromosomu bojājumi parasti izraisa spermas šūnu bojāeju / samazina auglību, nevis izraisa mutāciju pārnesi uz pēcnācējiem. Nav zināms, vai nelieli hromosomu bojājumi varētu tikt nodoti pēcnācējiem. PRAC iesaka veikt papildu izpēti.

Epiģenētiskais mehānisms attiecas uz iespēju, ka gēnu ekspresijas izmaiņas gametās tiek pārnestas uz gēnu ekspresiju embrijā (piemēram, ar izmaiņām DNS metilēšanā). Teorētiski tas ir iespējams ar gēnu ekspresijas izmaiņām pieaugušu vīriešu spermas šūnās vai izmaiņām gametās, kas attīstās embrijā. Vienā eksperimentā konstatēja, ka gēnu ekspresijas (viena gēna) izmaiņas, kas vīriešu dzimuma pelēm bija radušās histonu deacetilāzes (HDAC) inhibitora (ne valproāta) iedarbības rezultātā, ir novērojamas arī šo peļu pēcnācējiem (Jia *et al.*, 2015)¹ un tātad principā iespējamās. Pārmantojamības eksperimentā ar pelēm konstatēja, ka valproāta ievadīšana grūsnības laikā (desmitajā dienā) izraisa autismam līdzīgus simptomus un palielina vairāku olbaltumvielu ekspresiju smadzenēs pēcnācējiem līdz trešajai paaudzei. Šāda veida teratogēna ietekme nav konstatēta, jo pirmās paaudzes pēcnācēju anomālijas otrās un trešās paaudzes pēcnācējiem netika novērotas (Choi *et al.*, 2016)². Lai gan ir vairāki ierobežojumi, pētījums liek domāt par noteiktu ietekmi saistībā ar pārmantojamību. PRAC

¹ Jia, H., Morris, C.D., Williams, R.M., Loring, J.F., Thomas, E.A., "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. gada 6. janvāris, 112. sēj., Nr 1, E56-64.

² Choi, C.S., Gonzales, E.L., Kim, K.C., Yang, S.M., Kim, J.W., Mabunga, D.F., et al., "The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy", *Sci Rep.*, 2016. gada 7. novembris, Nr. 6, 36250.

piekrīt, ka jāveic vairāk pētījumu, lai novērtētu, vai valproāts tiešām var izraisīt pārmantotas gēnu ekspresijas izmaiņas pēcnācējiem, un novērtētu izrietošās ietekmes veidus.

Turklāt literatūras apskatā par ietekmi uz mitohondrijiem ir aprakstītas zināmas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāte, Reja sindromam līdzīgi simptomi, pankreatīts un imūndeficīts (leikopēnija). Nav skaidru pierādījumu, ka valproāta izraisītā mitohondriju disfunkcija būtu saistīta ar autismu attīstību. *PRAC* uzskata, ka pašlaik pieejamie dati nav pietiekami, lai varētu veikt papildu izpēti par potenciālo saistību starp mitohondriju disfunkciju un autismu.

Iepriekšējā Eiropas mēroga pārskatīšanā (2014. gadā)³ ieteica vairākus izglītojošus pasākumus pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem. Tomēr, kā liecina šajā procedūrā izvērtētie dati, izglītojošie pasākumi nav sasnieguši mērķauditoriju tādā mērā, lai varētu būtiski ietekmēt zāļu izrakstīšanu.

Notiekošajā kopīgajā zāļu patēriņa pētījumā iegūtie lietošanas dati, kā arī cita informācija (apsekojumu, valsts mēroga apsekojumu, atsevišķu gadījumu dati u. tml.), kas tika izvērtēta šajā pārskatīšanā, liecina, ka valproātu gan epilepsijas, gan bipolāru traucējumu ārstēšanai joprojām lieto ievērojama daļa sieviešu reproduktīvā vecumā dažādās dalībvalstīs.

Pēc *PRAC* lūguma tika rīkota plaša apspriešanās, lai, konsultējoties ar divām zinātniskām grupām (neiroloģijas un psihiatrijas), apkopotu visu jaunāko zinātnisko un klīnisko informāciju, kā arī iegūtu informāciju no veselības aprūpes speciālistiem, ārstētajām sievietēm un viņu ģimenēm un pacientu organizācijām (atklāta uzklauššana, ieinteresēto personu sanāksme), kas iestājas par labāku riska aprakstu un padziļinātu izpratni par iespējamo kaitējumu auglim, ko var radīt valproāta lietošana grūtniecības laikā. Šīs apspriešanās laikā noskaidrojās, ka speciālisti ir informēti par attiecīgajiem riskiem, bet informācija pietiekami laicīgi un efektīvi nesasniedz pacientus.

Papildus pasākumiem ar mērķi palielināt izpratni par valproāta riskiem konsultācijās ar dažādajiem ekspertiem tika sniegti skaidri ieteikumi par valproāta lietošanas ierobežošanu. Eksperti iepazīstināja arī ar klīniskajā praksē gūto pieredzi attiecībā uz tādu sieviešu ārstēšanu, kuras plāno grūtniecību vai kurām ir iestājusies grūtniecība. Jo īpaši tika uzklaušāta veselības aprūpes speciālistu pieredze par valproāta lietošanas pārtraukšanu vai pāreju uz citām zālēm. Lai iegūtu vairāk drošas informācijas par pāreju uz citām zālēm un valproāta lietošanas pārtraukšanu, *PRAC* lūdza veikt novērojumpētījumu ar mērķi apzināt un novērtēt valproāta nomaiņas paraugpraksi klīniskajā praksē.

Attiecībā uz grūtniecības/ģimenes plānošanu epilepsijas gadījumā *PRAC* arī uzsvēra, ka speciālistiem ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā ir atkārtoti jāizvērtē valproāta terapija un jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ir jādara viss iespējamais, lai pirms grūtniecības iestāšanās un kontracepcijas pārtraukšanas pārietu uz piemērotām alternatīvām zālēm. Ja pāreja nav iespējama, sievietei ir jāsaņem papildu konsultācijas par valproāta risku vēl nedzimušam bērnam, lai palīdzētu pieņemt informētu lēmumu par ģimenes plānošanu.

Ņemot vērā iepriekšminēto, *PRAC* ieteica grozīt zāļu aprakstu, jo īpaši, lai kontrindicētu valproāta lietošanu tādām sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumus, un sazināties ar veselības aprūpes speciālistiem, izmantojot tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*direct healthcare professional communication – DHPC*). Attiecīgi jāiesteno grūtniecības nepieļaušanas programma, lai novērstu valproāta iedarbību grūtniecības laikā, ņemot vērā, ka ar tā lietošanu ir saistīts ievērojams mūžilga kaitējuma risks. Ir vajadzīgi izglītojoši pasākumi, lai nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālisti un pacienti ir informēti par riskiem saistībā ar valproāta lietošanu grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kā arī par

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

pasākumiem, kas jāveic, lai mazinātu valproāta iedarbības risku grūtniecības laikā. *PRAC* vēlreiz uzsver, ka katrā dalībvalstī attiecīgos gadījumos jāizplata viena izglītojošu materiālu versija. Reģistrācijas apliecību īpašnieki ir aicināti sadarboties un uzturēt sakarus ar valsts kompetentajām iestādēm, lai veicinātu saskaņoto izglītojošo materiālu izplatīšanu.

PRAC ieteica pilnveidot veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmatu, lai nodrošinātu, ka valproāta recepšu izrakstītāji ir informēti par riskiem saistībā ar šo zāļu lietošanu meitenēm, sievietēm reproduktīvā vecumā un grūtniecēm, un lūdza, lai par šiem riskiem pienācīgi tiktu informētas arī pacientes. Rokasgrāmatā ir jāizskaidro grūtniecības nepieļaušanas programma un nosacījumi, kas jāievēro pirms ārstēšanas ar valproātu sākšanas. Ir jāparedz vismaz ikgadējs atkārtots novērtējums par valproāta terapijas nepieciešamību un alternatīvu ārstēšanas iespēju izskatīšana meitenēm, kurām bijusi pirmā menstruācija, un sievietēm reproduktīvā vecumā. Turklāt ar rokasgrāmatu ir jāiepazīstina recepšu izrakstītāji ar galvenajiem pasākumiem, kas jāveic, lai mazinātu ar valproāta lietošanu saistītos riskus meitenēm un sievietēm, kuras to lieto, izmantojot pacienta ceļvedi un riska apzināšanās apliecinājuma veidlapu. Veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmatā ir jāiekļauj ieteikums informēt to meiteņu vecākus, kuras lieto valproātu, par vajadzību sazināties ar savu speciālistu, tiklīdz viņu meitai bijusi pirmā menstruācija, informācija par nepieciešamību nomainīt zāles, ja tiek plānota grūtniecība, un vajadzību vismaz reizi gadā aizpildīt riska apzināšanās apliecinājuma veidlapu un izlasīt pacienta kartē sniegto informāciju.

PRAC ieteica nodrošināt pacienta kartes pieejamību visās dalībvalstīs un visiem pacientiem, kuri lieto valproātu. Pacienta kartē ir jāiekļauj īsa un kodolīga informācija par zāļu iedarbīgumu, kā arī informācija par kaitējumu vēl nedzimušam bērnam, ja lieto šīs zāles grūtniecības laikā. Ir jāiekļauj norādījumi par drošas kontracepcijas metodes nepārtrauktu izmantošanu visa ārstēšanas kursa laikā, kā arī atgādne par ikgadēju atkārtotu novērtējumu. Ir jāiekļauj arī ieteikumi par ārstēšanas nepārtrauktību, kā arī nepieciešamību sazināties ar ārstu, ja ir aizdomas par grūtniecību vai to plāno. Pacienta karte ir jāpiestiprina pie ārējā iepakojuma, lai atgādinātu farmaceitam par pārrunām ar pacientu zāļu izsniegšanas laikā.

PRAC ieteica turpināt izstrādāt un uzlabot pacienta ceļvedi meitenēm, pusaudzēm un sievietēm, kurām izraksta valproātu. Pacienta ceļvedī ir jāsniedz pilnīga informācija par risku, ko vēl nedzimušam bērnam rada valproāta un tam radniecīgu vielu *in utero* iedarbība, informācija par grūtniecības nepieļaušanas programmu, lai izvairītos no valproāta iedarbības grūtniecības laikā, kā arī par veicamajiem pasākumiem attiecībā uz grūtniecību un grūtniecības plānošanu. Lai sniegtu atbilstošu informāciju, tā ir jāpielāgo dažādām situācijām sievietes dzīvē un sieviešu vecumam: pirmā recepte, sievietes, kas turpina ārstēšanu ar valproātu un neplāno grūtniecību, sievietes reproduktīvā vecumā, kas turpina ārstēšanu ar valproātu un apsver grūtniecību, sievietes, kam ārstēšanas ar valproātu laikā iestājusies grūtniecība (neplānota grūtniecība). Šis ceļvedis ir jāizsniedz pacientēm.

PRAC pārskatīja arī ikgadējo riska apzināšanās apliecinājuma veidlapu, kas ir jāizmanto un jāaizpilda, sākot ārstēšanu un veicot ikgadējo speciālista novērtējumu par vajadzību pēc valproāta terapijas.

Nemot vērā visus pierādījumus, kā arī jomas, kurās informācija ir ierobežota, *PRAC* lūdza veikt vairākus pasākumus, lai sīkāk aprakstītu riskus, palielinātu izpratni par riskiem, ierobežotu valproāta lietošanu un novērtētu pašlaik ierosināto pasākumu efektivitāti. Pašlaik notiekošais zāļu patēriņa pētījums ir jāpielāgo un jāturpina, lai novērtētu atjaunināto riska mazināšanas pasākumu, tostarp grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumu, efektivitāti un sīkāk aprakstītu valproāta izrakstīšanas modeļus. Ir jāveic veselības aprūpes speciālistu aptauja, lai novērtētu viņu zināšanas un rīcību attiecībā uz jaunajiem ierobežojumiem zāļu aprakstā un noskaidrotu, vai viņi ir saņēmuši tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) un izglītojošos materiālus, un vēl viena aptauja pacientu vidū, lai novērtētu izglītojošo materiālu saņemšanu. Ir jāveic pēcreģistrācijas drošības pētījums (*post-authorisation safety study – PASS*), kurā vēlams izmantot esošo reģistru datus, lai

sīkāk aprakstītu augļa pretkrampju līdzekļu sindromu bērniem ar valproāta *in utero* iedarbību, salīdzinot ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem. Turklāt, lai iegūtu vairāk informācijas par saistību starp valproāta iedarbību tēva līnijā un iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu, tostarp autisma, risku pēcnācējiem, ir ieteicams veikt retrospektīvu novērojumpētījumu. Jāveic arī novērojumpētījums, lai novērtētu un noteiktu paraugpraksi attiecībā uz valproāta terapijas pārtraukšanu un pāreju uz citām zālēm.

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir ļoti ieteicams sadarboties, īstenojot vajadzīgos pasākumus, un veikt kopīgus pētījumus.

Pacientes un ģimenes locekļi, kuri piedalījās apspriešanās, cita starpā lūdza izvietot vizuālu atgādni uz zāļu ārējā iepakojuma, lai brīdinātu sievietes par kaitējumu vēl nedzimušam bērnam un nekavējoties ieteiktu lietot drošu kontracepciju. PRAC piekrita, ka šādai vizuālai atgādnei uz ārējā iepakojuma ir svarīga nozīme, lai brīdinātu pacientus par risku un mudinātu konsultēties ar ārstu, un lūdza uz ārējā iepakojuma izvietot vizuālu atgādni. Papildus ierāmētam tekstam tajā var ietvert simbolu/piktogrammu, un tās noformējums ir jāsaskaņo valsts līmenī.

Nemot vērā apspriežamos drošības jautājumus un visu riska mazināšanas nosacījumu kopumu ar mērķi minimizēt iedarbību grūtniecības laikā, visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāievieš riska pārvaldības plāns.

Zāles arī turpmāk būs iekļautas papildu uzraudzības sarakstā.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru attiecībā uz valproātam radniecīgas vielas saturošām zālēm;
- PRAC izskatīja visu par valproātu un tam radniecīgām vielām iesniegto informāciju, kas attiecas uz teratogēniem un neiroloģiskās attīstības riskiem, lietošanu klīniskajā praksē un spēkā esošo riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Tā ietvēra tirdzniecības atļauju īpašnieku rakstveidā sniegtās atbildes, kā arī neiroloģijas un psihiatrijas zinātnisko konsultāciju grupu atzinumus. PRAC ņēma vērā arī atklātā uzklaušanās un īpašā sanāksmē paustos pacientu organizāciju, pacientu, ģimeņu un aprūpētāju, kā arī veselības aprūpes speciālistu viedokļus;
- PRAC apstiprināja jau zināmo valproāta un tam radniecīgu vielu intrauterīnas iedarbības risku, kas ir saistīts ar palielinātu attīstības traucējumu un iedzimtu anomāliju iespējamību pēcnācējiem. Attiecībā uz šo risku netika apzināta nozīmīga jauna informācija;
- PRAC secināja, ka spēkā esošie riska mazināšanas pasākumi nav bijuši pietiekami efektīvi, lai novērstu valproāta un tam radniecīgu vielu neparedzētu *in utero* iedarbību visās indikācijās;
- PRAC secināja, ka valproātu un tam radniecīgas vielas saturošu zāļu riska mazināšanas pasākumi ir jāpastiprina, kontrindicējot šīs zāles visās indikācijās (epilepsija, bipolāri traucējumi un migrēnas profilakse) sievietēm/meitenēm reproduktīvā vecumā, ja netiek ievēroti grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi;
- PRAC uzskatīja, ka grūtniecības nepieļaušanas programmā ir jāiekļauj nosacījums, ka speciālistiem ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā ir atkārtoti jāizvērtē valproāta terapija un jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas, ja sieviete, kurai ir epilepsija, plāno grūtniecību. Ir

jādara viss iespējamais, lai pirms grūtniecības iestāšanās un kontracepcijas pārtraukšanas pārietu uz piemērotām alternatīvām zālēm. Ja pāreja nav iespējama, sievietei ir jāsaņem papildu konsultācijas par valproāta risku vēl nedzimušam bērnam, lai palīdzētu pieņemt informētu lēmumu par ģimenes plānošanu.

- attiecībā uz šo zāļu lietošanu epilepsijas ārstēšanai *PRAC* secināja, ka grūtniecības laikā tās ir kontraindicētas, izņemot gadījumus, kad nav piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju. Šo zāļu lietošana bipolāru traucējumu ārstēšanai un migrēnas profilaksei grūtniecības laikā ir kontraindicēta;
- *PRAC* turklāt ieteica veikt citas izmaiņas zāļu aprakstā, piemēram, iedalīt par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kā arī atjaunināt informāciju par riskiem saistībā ar iedarbību grūtniecības laikā, lai labāk informētu veselības aprūpes speciālistus un pacientus;
- *PRAC* arī secināja, ka ir jāatjaunina izglītojošie materiāli ar mērķi pilnībā informēt pacientus un veselības aprūpes speciālistus par riskiem, ko valproāta *in utero* iedarbība rada vēl nedzimušam bērnam, un ir jāīsteno daži citi riska mazināšanas pasākumi, piemēram, jāizmanto vizuāla atgādnē uz ārējā iepakojuma, pacienta karte un riska apzināšanās apliecinājuma veidlapa, lai palielinātu izpratni par risku un kontracepcijas nepieciešamību. *PRAC* arī ieteica veikt pēcreģistrācijas pētījumus, lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Tika panākta vienošanās par tiešā paziņojuma veselības aprūpes speciālistiem galvenajiem elementiem, kā arī par tā izplatīšanas termiņiem;
- *PRAC* pārskatīja arī pieejamos zinātniskos pierādījumus par anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risku pēcnācējiem pēc valproāta iedarbības tēva līnijā un par anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risku trešās paaudzes pēcnācējiem un atzina, ka pirms secinājumu izdarīšanas ir vajadzīgi papildu pētījumi. *PRAC* lūdza veikt pēcreģistrācijas pētījumus,

līdz ar to Komiteja uzskata, ka valproātam radniecīgas vielas saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek īstenoti saskaņotie reģistrācijas apliecību nosacījumi un ņemti vērā saskaņotie zāļu apraksta grozījumi un citi riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc Komiteja iesaka veikt izmaiņas valproātam radniecīgas vielas saturošu zāļu reģistrācijas apliecību noteikumos.

CMDh nostāja

CMDh ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Detalizēts skaidrojums par atšķirību no *PRAC* ieteikuma zinātnisko pamatojumu

CMDh apstiprina no injicējamus (intravenozus, IV) valproāta preparātus saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka (*Laboratoires Aguettant*, Francija) saņemto korespondenci ar lūgumu sniegt papildu skaidrojumu par *PRAC* ieteikto farmakovigilances darbību un riska mazināšanas pasākumu īstenošanu attiecībā uz šiem IV preparātiem, kas indicēti epilepsijas īslaicīgai ārstēšanai, ja zāles nav iespējams ievadīt orāli.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks lūdz, lai *CMDh* sniedz skaidrojumu par *PRAC* ieteikuma īstenošanu injicējamu zāļu formu gadījumā, sīkāk diferencējot parastos/papildu riska mazināšanas pasākumus, kas jāņem vērā attiecībā uz neinjicējamām zālēm, un tos, kuri attiecas arī uz injicējamām zālēm.

CMDh šajā sakarā paskaidroja, ka grozījumi zāļu aprakstā un citi parastie pasākumi, lai visus veselības aprūpes speciālistus un pacientus informētu par risku auglim, lietojot valproātu grūtniecības laikā, attiecas uz visām zālēm, kas satur valproātu un tam radniecīgas vielas, neatkarīgi no ievadīšanas veida. Turklāt visām zālēm jābūt riska pārvaldības plānam.

Par turpmāk minētajiem riska mazināšanas pasākumiem *CMDh* sniedza šādus skaidrojumus.

Attiecībā uz vizuālo atgādni uz ārējā iepakojuma tiek uzskatīts, ka ir ļoti svarīgi atgādināt veselības aprūpes speciālistiem, ka valproātu nedrīkst ievadīt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja viņas neatbilst grūtniecības nepieļaušanas programmas prasībām, un grūtniecēm, tādējādi rosinot diskusiju ar pacientēm par valproāta riskiem. Tas var būt īpaši svarīgi, jo sagaidāms, ka injicējamu valproāta preparātu recepšu izrakstītāji var nebūt parastie recepšu izrakstītāji, kas būs mērķgrupa papildu riska mazināšanas pasākumu īstenošanas laikā. Vizuālo atgādni uzskata par svarīgu, un tā jāizvieto uz katra valproāta preparāta un noformējuma ārējā iepakojuma.

Izglītojošie materiāli (t. i., veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmata un pacienta ceļvedis) tiek uzskatīti par svarīgiem arī attiecībā uz valproātu un tam radniecīgas vielas saturošu zāļu injicējamām formām, tāpēc tie ir jāizplata. Veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmata atgādinās veselības aprūpes speciālistiem par nosacījumiem, kas attiecas uz valproāta lietošanu (piemēram, grūtniecības nepieļaušanas programmu), vajadzību apspriest ar pacientēm riskus un pārbaudīt, vai nav iestājusies grūtniecība. Turklāt, tā kā valproāta IV preparātus vistīcāmāk izrakstīs citi veselības aprūpes speciālisti, nevis ārstējošie ārsti, ir svarīgi, ka ir pieejama veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmata par šīm zālēm, tāpēc rokasgrāmata tiks nodrošināta arī valproātu saturošu IV preparātu recepšu izrakstītājiem. Var būt gadījumi, kad sieviešu ārstēšanu ar valproātu sāk ar IV preparātu (pirms pārejas uz valproāta ievadīšanu orāli). Būtiski ir savlaicīgi sniegt pacientēm pilnīgu informāciju par valproāta riskiem.

Attiecībā uz *DHPC* izplatīšanu visi reģistrācijas apliecību īpašnieki tiek aicināti sadarboties, lai sagatavotu un izplatītu vienu *DHPC* versiju katrā dalībvalstī, un visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem, kuri laiž tirgū zāles, kas satur valproātu un tam radniecīgas vielas, neatkarīgi no zāļu ievadīšanas veida ir jāpiedalās informācijas izplatīšanā. Ar *DHPC* izplatītā informācija par riskiem un jaunajām kontrindikācijām un citiem riska mazināšanas pasākumiem attiecas uz visiem preparātiem.

Attiecībā uz pacienta karti *CMDh* precizē, ka tajā sniegtā informācija ir paredzēta kā atgādne ilgstošas valproāta lietošanas gadījumā. Tā kā injicējamus preparātus izraksta tikai īslaicīgai lietošanai, pacienta kartei vistīcāmāk būs visai ierobežota nozīme. Pacienta karte ir jāpievieno valproātu un tam

radniecīgas vielas saturošu zāļu iepakojumam kā papildu atgādnē zāļu izsniegšanas laikā. Pacientes, kuru ārstēšanu sāk ar injicējamiem valproāta preparātiem, vēlāk pārejot uz valproātu saturošu zāļu perorālām formām, saņems pacienta karti perorālo valproātu saturošo zāļu izsniegšanas laikā. Tāpēc uzskata, ka valproātu un tam radniecīgas vielas saturošiem injicējamiem preparātiem pacienta karte nav jāpievieno.

Valproātu un tam radniecīgas vielas saturošiem injicējamiem preparātiem paredzētās ikgadējās riska apzināšanās apliecinājuma veidlapas uzdevums ir sievietēm reproduktīvā vecumā periodiski atgādināt un palīdzēt apzināties valproāta lietošanas riskus. Tā kā injicējamos preparātus izraksta īslaicīgai lietošanai un terapija nav ilgstoša, ikgadējā riska apzināšanās apliecinājuma veidlapa nav uzskatāma par būtisku, tāpēc tā nav jāizmanto. Visbeidzot, tā kā pacientes vēlāk pāriet uz neinjicējamu valproāta formu, uzskata, ka ikgadējā novērtēšana tiks veikta kā daļa no riska mazināšanas pasākumiem, kas ieteikti perorālas terapijas gadījumā, kad tiek izmantota ikgadējā riska apzināšanās apliecinājuma veidlapa. Līdz ar to injicējamu preparātu gadījumā ikgadējā riska apzināšanās apliecinājuma veidlapa nav nepieciešama.

Attiecībā uz citām farmakovigilances darbībām un pētījumiem, kas vajadzīgi, lai sīkāk izpētītu valproātu un tam radniecīgas vielas saturošu zāļu lietošanas potenciālos riskus un novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, *CMDh* precizēja, ka injicējamu preparātu gadījumā šie pētījumi nebūtu lietderīgi, jo informācija, ko varētu savākt par šīm zālēm, būtu ierobežota un visticamāk nebūtu nozīmīga, ņemot vērā īso lietošanas laiku, bieži steidzamos apstākļos un tikai gadījumus, kad preparātus nav iespējams ievadīt orāli. Tāpēc pielāgotais *PASS* pētījums par zāļu patēriņu, abas aptaujas, kuru mērķauditorija ir veselības aprūpes speciālisti un pacienti, *PASS*, izmantojot reģistru datus, lai aprakstītu augļa pretkrampju līdzekļu sindromu bērniem ar pretepilepsijas līdzekļu *in utero* iedarbību, retrospektīvais novērojumpētījums par saistību starp valproāta iedarbību tēva līnijā un iedzimtu anomāliju un neiroloģiskās attīstības traucējumu, tostarp autisma, risku pēcnācējiem un novērojumpētījums, lai novērtētu un noteiktu paraugpraksi attiecībā uz valproāta terapijas pārtraukšanu un pāreju uz citām zālēm, neattiecas uz injicējamiem preparātiem.

Vispārējais secinājums

Ņemot vērā iepriekšminēto, *CMDh* uzskata, ka valproātam radniecīgas vielas saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti ierosinātie zāļu apraksta un nosacījumu grozījumi.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt izmaiņas valproātam radniecīgas vielas saturošu zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.