

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Fit-8 ta' Marzu 2017, Franza tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-PRAC sabiex jivvaluta l-impatt fuq it-tħassib dwar l-effikaċja tal-amizuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati ma' valproate u sabiex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhiex(għandhomx) tinżamm(jinżammu), tiġi(jiġu) varjata(i), sospiża(i) jew revokata(i).

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fit-8 ta' Frar 2018 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Matul il-konsultazzjonijiet li l-PRAC kellu f'din il-proċedura, tqajjem xi tħassib addizzjonali, għajr il-ħsara magħrufa sew u ddokumentata għall-fetu waqt l-esponiment *in utero*. Ġew diskussi l-impatt potenzjali tal-użu paternali ta' valproate, l-effett potenzjali fuq il-wild tat-tielet ġenerazzjoni u l-effetti potenzjali fuq mitokondrija (tossicità mitokondrijali).

Fir-rigward tal-esponiment permezz ta' fluwidu seminali, saret stima tal-erja taħt il-kurva (AUC) għal valproate f'mara wara li jkollha esponiment vaginali għal valproate permezz ta' fluwidu seminali ta' raġel ikkurat b'valproate. Dan irriżulta f'valur li kien aktar minn 25,000 darba inqas mill-AUC f'mara kkurata oralment b'doża ugwali (doża orali waħda ta' 500 mg). Jista' jiġi konkluż li meta valproate jintuża minn pazjent raġel, huwa improbabbli ferm li dan jista' jikkawża effetti avversi għall-embrijun/fetu b'dan il-mod kif jingħata. Il-PRAC talab li jitwettaq studju ta' osservazzjoni retrospettiv sabiex dan ir-riskju teoretiku jiġi kkaratterizzat aktar.

Il-bidliet ġenetiċi jistgħu jinqasmu f'mutazzjonijiet tal-ġene u aberrazzjonijiet kromożomiċi. Teoretikament, jidher li huwa possibbli li l-mutazzjonijiet tal-ġene fiċ-ċelloli tal-isperma jistgħu jiġu trażmessi lill-wild. Madankollu, it-testijiet għall-mutazzjonijiet tal-ġene kienu negattivi. Għalhekk, dan it-tip ta' trażmissjoni x'aktarx ma jsirx għal valproate. Għalhekk, il-PRAC jirrakkomanda li jistgħu jitwettqu testijiet oħrajn (eż. assaġġ tal-linfoma tal-ġurdien *in vitro*) sabiex din l-ipotezi tiġi esplorata aktar. Diversi testijiet għall-ħsara fil-kromożomi kienu pożittivi. Ħsara fil-kromożomi severa hija mistennija li twassal għall-mewt taċ-ċelloli tal-isperma / tnaqqis fil-fertilità u mhux għat-trażmissjoni tal-mutazzjonijiet lill-wild. Mhux magħruf jekk ftit ħsara fil-kromożomi tistax tiġi trażmessa lill-wild. Il-PRAC jirrakkomanda li ssir aktar investigazzjoni.

Il-mekkaniżmu epigenetiku jirreferi għall-possibbiltà li bidliet fl-espressjoni ġenika fil-gameti jiġu trażmessi lill-espressjoni ġenika fl-embrijun (pereżempju permezz ta' bidliet fil-metilazzjoni tad-DNA). Teoretikament, dan huwa possibbli permezz ta' bidliet fl-espressjoni ġenika fiċ-ċelloli tal-isperma tal-irġiel adulti jew permezz ta' bidliet fl-iżvilupp taċ-ċelloli ġerminali fl-embrijun. F'esperiment wieħed intwera li bidla fl-espressjoni ġenika (ġene wieħed) fi ġrieden irġiel wara li ġew esposti għal inibitur tal-histone deacetylases (HDAC) (mhux valproate) ġiet osservata wkoll fil-wild ta' dawn il-ġrieden (Jia et al, 2015)¹, għalhekk dan huwa possibbli fil-prinċipju. F'esperiment transġenerazzjonali fil-ġrieden intwera li l-għoti ta' valproate waqt it-tqala (jum 10) iproduċa sintomi simili għall-awtiżmu u żied l-espressjoni ta' diversi proteini fl-imħuħ sal-wild tat-tielet ġenerazzjoni. Dan ma ntweriex għall-effetti teratoġeniċi peress li malformazzjonijiet fil-wild tal-ewwel ġenerazzjoni ma ġewx osservati fil-wild tat-

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. Inibizzjoni HDAC għandha effetti transġenerazzjonali ta' benefiċċju fil-ġrieden bil-marda ta' Huntington permezz ta' DNA mibdul u metilazzjoni histone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6;112(1):E56-64.

tieni u tat-tielet ġenerazzjoni (Choi et al, 2016)² Għalkemm jeżistu diversi limitazzjonijiet, l-istudju jissuggerixxi li kien hemm xi effetti transġenerazzjonali. Il-PRAC jaqbel li hija meħtieġa aktar riċerka sabiex jiġi evalwat jekk valproate jistax tabilhaqq jinduċi bidliet transġenerazzjonali tal-espressjoni ġenika fil-wild u t-tipi ta' effetti konsegwenti.

Barra minn hekk, f'ħarsa ġenerali lejn il-letteratura dwar l-effetti fuq il-mitokondrija, ġew deskritti effetti sekondarji magħrufa bħat-tossicità tal-fwied, sindrome tat-tip Reye, pankreatite u defiċjenza fl-immunità (lewkopenja). M'hemm l-ebda evidenza ċara li disfunzjoni mitokondrijali kkawżata minn valproate hija assoċjata mal-iżvilupp tal-awtiżmu. Il-PRAC huwa tal-fehma li d-data disponibbli attwalment ma tiġġustifikax aktar investigazzjoni dwar l-assoċjazzjoni potenzjali bejn id-disfunzjoni mitokondrijali u l-awtiżmu.

Fir-rieżami Ewropew preċedenti (2014)³, ġew irrakkomandati diversi miżuri edukattivi għall-pazjenti u l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCPs). Madankollu, kif muri fid-data rieżaminata f'din il-proċedura, il-miżuri edukattivi ma laħqux l-udjenza fil-mira b'rata sodisfaċenti biex ikollhom impatt sinifikanti fuq ir-riċetti mediċi.

Id-data dwar l-użu mill-istudju dwar l-użu magħmul mill-mediċina (DUS) kongunt li għaddej, kif ukoll data oħra (stħarriġ, stħarriġ nazzjonali, evidenza aneddotali eċċ.) li ġiet evalwata fir-riferiment attwali jindikaw li valproate għadu jintuża minn proporzjon konsiderevoli ta' WCBP fi Stati Membri differenti kemm għal indikazzjonijiet ta' epilessija kif ukoll ta' disturb bipolari.

Fuq talba tal-PRAC saret konsultazzjoni wiesgħa biex tingabar l-aħħar informazzjoni kollha f'termini tal-għarfien xjentifiku u kliniku bil-konsultazzjoni ta' żewġ gruppi xjentifiċi (newroloġija u psikjatrija), u biex tingabar informazzjoni mill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, mill-pazjenti nisa nfushom kif ukoll il-familji tagħhom, mill-organizzazzjonijiet tal-pazjenti (smiġħ pubbliku, laqgħa tal-partijiet ikkonċernati) li qed ihegġu karatterizzazzjoni aħjar u zieda fis-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskju ta' ħsara lill-fetu meta jintuża valproate waqt it-tqala. Minn dawn il-konsultazzjonijiet kien evidenti li l-ispeċjalisti huma konxji dwar ir-riskji diskussi, iżda l-informazzjoni mhux qed tilhaq lill-pazjenti b'mod adegwat, fil-ħin u b'mod effettiv.

Minbarra l-miżuri biex tiżdied is-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskji ta' valproate, il-konsultazzjonijiet ta' esperti differenti pprovdew rakkomandazzjonijiet ċari biex jiġi ristrett l-użu ta' valproate. Huma pprovdew ukoll esperjenza minn Prattika klinika dwar il-ġestjoni tan-nisa li jixtiequ joħorġu tqal jew li huma tqal. B'mod partikolari, ġiet ipprovduta l-esperjenza tal-HCPs dwar it-twaqqif ta' valproate jew il-bidla għal kura oħra. Sabiex tinkiseb informazzjoni addizzjonali robusta dwar il-bidla u t-twaqqif ta' valproate, il-PRAC talab li jitwettaq studju ta' osservazzjoni li jidentifika u jevalwa l-aħjar Prattiki għall-bidla ta' valproate fi Prattika klinika.

Fir-rigward tal-ippjanar tat-tqala/tal-familja fl-epilessija, il-PRAC enfasizza wkoll li, speċjalist esperjenzat fil-ġestjoni tal-epilessija, għandu jivvaluta mill-ġdid it-terapija b'valproate u jqis għażliet ta' kura alternattiva. Għandu jsir kull sforz sabiex qabel il-prokreazzjoni, u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni, issir bidla għal kura alternattiva xierqa. Jekk il-bidla mhijiex possibbli, il-mara għandha tircievi aktar konsulenza dwar ir-riskji ta' valproate għat-tarbija li għadha fil-ġuf biex jiġi appoġġat it-teħid ta' deċiżjonijiet informati tagħha dwar l-ippjanar tal-familja.

Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, il-PRAC jirrakkomanda emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott, b'mod partikolari biex l-użu tiegħu għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jissodisfawx il-kundizzjonijiet ta' programm għall-prevenzjoni tat-tqala ma jiġix irrakkomandat, u komunikazzjoni lill-professjonisti fil-

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. Il-wirt transġenerazzjonali ta' fenotipi simili għall-awtiżmu fil-ġrieden li jiġu esposti għal valproic acid waqt it-tqala. *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

qasam tal-kura tas-saħħa permezz ta' komunikazzjoni diretta professjonali dwar il-kura tas-saħħa (DHPC). Programm għall-prevenzjoni tat-tqala se jiġi implimentat kif xieraq sabiex jiġi evitat l-esponiment għal valproate waqt it-tqala, minħabba li riskju sinifikanti ta' ħsara tul il-ħajja huwa assoċjat mal-użu tiegħu. Miżuri edukattivi huma meħtieġa sabiex jiġi żgurat li l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jiġu informati dwar ir-riskji assoċjati ma' valproate f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u dwar il-miżuri meħtieġa biex jiġi minimizzat ir-riskju tal-esponiment għal valproate fit-tqala. II-PRAC itenni li verżjoni waħda ta' materjali edukattivi għandha tinxtred f'kull Stat Membru, fejn xieraq. L-MAHs huma mħeġġa jikkollaboraw u jikkomunikaw mal-awtoritajiet nazzjonali kompetenti sabiex jiġi ffaċilitat it-tixrid tal-materjal edukattiv miftiehem.

II-PRAC irrakkomanda t-titjib ta' gwida HCP sabiex jiġi żgurat li l-preskriventi ta' valproate huma konxji dwar ir-riskji assoċjati mal-użu ta' dan il-prodott fit-tfal bniet, fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u fin-nisa tqal u talab li l-pazjenti jiġu informati wkoll dwar dawn ir-riskji b'mod xieraq. II-gwida għandha tispjega l-programm għall-prevenzjoni tat-tqala u l-kundizzjonijiet li għandhom jiġu ssodisfati qabel ma tibda l-kura b'valproate. Tal-anqas għandhom jiġu inkluzi valutazzjoni mill-ġdid annwali tal-ħtieġa ta' terapija b'valproate u kunsiderazzjoni ta' għażliet ta' kura alternattiva fit-tfal bniet li kellhom mestrwazzjoni u nisa li jistgħu joħorġu tqal. Barra minn hekk, il-gwida għandha tiffamiljarizza lill-preskriventi mal-azzjonijiet ewlenin biex jitnaqqsu r-riskji assoċjati mal-użu ta' valproate fi tfajliet u nisa esposti, bl-użu tal-gwida tal-pazjenti u l-formola ta' rikonossiment tar-riskju. II-gwida HCP għandha tinkludi r-rakkomandazzjoni li l-ġenituri tat-tfajliet zġħar li jużaw valproate jiġu informati dwar il-ħtieġa li jikkuntattjaw lill-ispeċjalist tagħhom ladarba t-tifla tagħhom ikollha l-mestrwazzjoni, jingħataw informazzjoni dwar il-ħtieġa ta' bidla meta jkun qed isir ppjanar tat-tqala, dwar il-ħtieġa li jaqraw il-formola ta' rikonossiment tar-riskju u l-kard tal-pazjent, tal-anqas kull sena.

II-PRAC irrakkomanda li kard tal-pazjent għandha tkun disponibbli fl-Istati Membri kollha u għall-pazjenti kollha li jingħataw valproate. L-informazzjoni dwar l-effikaċja tal-prodott iżda anke dwar il-ħsara kkawżata lit-tarbija li għadha fil-ġuf meta dan jittiehed waqt it-tqala, li tinsab fuq il-kard tal-pazjent, għandha tkun qasira u konċiża. Għandu jkun inkluzi l-użu ta' kontraċezzjoni effettiva mingħajr interruzzjoni waqt il-kors kollu tal-kura kif ukoll tfakkira biex kull sena ssir valutazzjoni mill-ġdid. Għandhom ikunu inkluzi wkoll pariri dwar nuqqas ta' interruzzjoni tal-kura kif ukoll dwar il-ħtieġa li wiehed jikkuntattja lit-tabib meta tkun ipplanata jew issuspettata tqala. Din il-kard tal-pazjent għandha titwaħħal mal-kartuna ta' barra, sabiex meta jitqassam il-prodott, iservi bħala tfakkira tad-diskussjoni bejn l-ispiżjar u l-pazjent.

II-PRAC irrakkomanda li l-gwida tal-pazjenti għat-tfal bniet, l-adolesxenti u n-nisa li qed jingħataw valproate tiġi żviluppata aktar u tittejjeb. II-gwida tal-pazjenti għandha tipprovdi informazzjoni komprensiva dwar ir-riskji għat-tarbija li għadha fil-ġuf minħabba esponiment *in utero* għal valproate u sustanzi relatati, id-dettalji tal-programm għall-prevenzjoni tat-tqala sabiex jiġi evitat l-esponiment għal valproate waqt it-tqala u l-azzjonijiet meħtieġa f'termini ta' tqala jew meta persuna jkollha l-intenzjoni li toħroġ tqala. Sabiex tipprovdi informazzjoni adegwata, il-gwida għandha tkun imfassla apposta għal sitwazzjonijiet differenti tul il-ħajja ta' mara u tkun adatta skont l-età: l-ewwel riċetta medika, nisa li qed ikomplu jiehdu l-kura b'valproate u li mhumiex jippruvaw jinqabdu tqal, nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkomplu jiehdu l-kura b'valproate u li qed jikkunsidraw li jkollhom tarbija, nisa tqal (tqala li ma tkunx ipplanata) filwaqt li jkomplu jiehdu l-kura b'valproate. Din il-gwida għandha tingħata lill-pazjent.

II-PRAC irrieżamina wkoll il-formola ta' rikonossiment tar-riskju annwali li għandha tintuża u tiġi ddokumentata fil-bidu u waqt kull rieżami annwali tal-kura b'valproate minn speċjalist.

Filwaqt li jqis l-evidenza kollha kif ukoll l-oqsma fejn l-informazzjoni hija limitata, il-PRAC talab għal diversi miżuri sabiex ir-riskji jiġu kkarakterizzati aktar, tiżdied is-sensibilizzazzjoni tar-riskji, jiġi ristrett l-użu u titkejjel l-effikaċja tal-miżuri proposti attwalment. L-istudju dwar l-użu magħmul mill-

medicina (DUS) attwali li għaddej bħalissa għandu jiġi adattat u jitkompla sabiex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-attivitajiet tal-minimizzazzjoni tar-riskju aġġornati inklużi l-kundizzjonijiet tal-programm għall-prevenzjoni tat-tqala u sabiex it-tendenzi tal-ħruġ ta' riċetti għal valproate jiġu kkaratterizzati aktar. Għandu jitwettaq sħarriġ fost l-HCP sabiex jiġu vvalutati l-għarfien u l-imġiba tagħhom fir-rigward tar-restrizzjonijiet il-ġodda rigward l-informazzjoni dwar il-prodott u jekk irċevewx il-komunikazzjoni diretta professjonali dwar il-kura tas-saħħa (DHPC) u materjali edukattivi, u sħarriġ ieħor fost il-pazjenti sabiex tiġi vvalutata l-wasla tal-materjali edukattivi. Għandu jitwettaq studju dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni (PASS) bi-użu ta' data preferibbilment minn registri eżistenti sabiex jiġi kkaratterizzat aktar is-sindrome antikonvulsiv fetali fit-tfal b'esponiment *in utero* għal valproate meta mqabbel ma' mediċini antiepilettiċi oħrajn. Barra minn hekk, fi sforz biex jiżdied l-għarfien dwar l-assocjazzjoni bejn l-esponiment paternali għal valproate u r-riskju ta' anomaliji konġenitali u disturbi li jirrigwardaw l-iżvilupp newroloġiku inkluż l-awtiżmu fil-wild, huwa rrakkomandat studju ta' osservazzjoni retrospettiv. Barra minn hekk, se jitwettaq ukoll studju ta' osservazzjoni sabiex jevalwa u jidentifika l-aħjar Prattika għat-twaqqif u l-bidla tal-kura b'valproate.

L-MAHs huma mhegga bil-kbir biex jikkollaboraw dwar il-miżuri mitluba u biex iwettqu studji konġunti.

Fost it-talbiet mill-pazjenti u l-membri tal-familja li ġew ikkonsultati, kien hemm l-implimentazzjoni ta' tfakkira viżwali fuq l-imballaġġ estern li twissi lin-nisa dwar il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf u sabiex tagħtihom ukoll pariri biex jużaw kontraċezzjoni effettiva. Il-PRAC qabel li tali tfakkira viżwali fuq il-kartuna ta' barra hija importanti sabiex twissi lill-pazjent dwar ir-riskju u sabiex tissuggerilu jikkonsulta lil tabib u talab li tfakkira viżwali tiġi inkluża fuq l-imballaġġ estern. Minbarra t-test fil-kaxxa, dan jista' jinkludi wkoll simbolu/pittogramma, bid-dettalji li għandhom jiġu adattati fil-livell nazzjonali.

Fid-dawl tal-kwistjonijiet ta' sigurtà li qed jiġu diskussi u s-sett ta' kundizzjonijiet kollha għall-minimizzazzjoni tar-riskju bil-għan li jitnaqqas l-esponiment waqt it-tqala, l-MAHs kollha jeħtieġ li jkollhom fis-seħħ pjan ta' ġestjoni tar-riskji

Il-prodotti mediċinali se jibqgħu jiġu elenkati fil-lista ta' monitoraġġ addizzjonali.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati ma' valproate.
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-data pprezentata għal valproate u sustanzi relatati fir-rigward tar-riskji teratoġeniċi u dawk li jirrigwardaw l-iżvilupp newroloġiku, l-użu fil-prattika klinika u l-effikaċja tal-attivitajiet tal-minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ. Dan kien jinkludi t-tweġibiet ipprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub kif ukoll l-eżiti tal-gruppi ta' konsulenza xjentifika fin-newroloġija u fil-psikjatrija. Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra l-fehmiet tal-organizzazzjonijiet tal-pazjenti, tal-pazjenti, tal-familji u tal-persuni li jieħdu ħsiebhom, u l-fehmiet tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa fi smiġh pubbliku u f'laqgħa apposta.
- Il-PRAC ikkonferma r-riskju magħruf ta' esponiment fl-utru għal valproate u sustanzi relatati, assoċjat ma' riskju akbar ta' disturbi tal-iżvilupp u anomaliji konġenitali fil-wild. Fir-rigward ta' dan ir-riskju, ma' ġiet identifikata l-ebda informazzjoni sinifikanti ġdida.

- II-PRAC ikkonkluda li l-attivitajiet tal-minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ ma kinux effettivi biżżejjed biex jipprevjenu esponiment *in utero* għal valproate u sustanzi relatati fl-indikazzjonijiet kollha.
- II-PRAC ikkonkluda li l-attivitajiet ta' miżuri ta' minimizzazzjoni għal prodotti mediċinali li fihom valproate jew sustanzi relatati għandhom jissahħu permezz ta' kontraindikazzjoni fl-indikazzjonijiet kollha (epilessija, disturbi bipolari u profilassi tal-emigranja) fin-nisa/fit-tfajliet li jistgħu jorhorgu tqal sakemm ma jiġux ssodisfati l-kundizzjonijiet tal-programm għall-prevenzjoni tat-tqala.
- II-PRAC ikkunsidra li l-programm għall-prevenzjoni tat-tqala għandu jirrifletti li fl-indikazzjoni tal-epilessija, jekk mara tkun qed tippjana biex toħroġ tqila, speċjalist esperjenzat fil-ġestjoni tal-epilessija għandu jivvaluta mill-ġdid it-terapija b'valproate u jqis għażliet ta' kura alternattiva. Għandu jsir kull sforz sabiex qabel il-prokreazzjoni, u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni, issir bidla għal kura alternattiva xierqa. Jekk il-bidla mhijiex possibbli, il-mara għandha tirċievi aktar konsulenza dwar ir-riskji ta' valproate għat-tarbija li għadha fil-ġuf biex jiġi appoġġat it-teħid ta' deċiżjonijiet informati tagħha dwar l-ippjanar tal-familja.
- Għall-użu tagħhom fit-tqala għall-kura tal-epilessija, il-PRAC ikkonkluda li dawn il-prodotti mediċinali huma kontraindikati sakemm ma jkun hemm l-ebda għażla ta' kura alternattiva adatta. Għall-użu tagħhom fil-kura ta' disturbi bipolari u l-profilassi tal-emigranja, dawn il-prodotti huma kontraindikati fit-tqala.
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda bidliet oħrajn fl-informazzjoni dwar il-prodott bħal twissijiet u prekawzjonijiet għall-użu u informazzjoni aġġornata dwar ir-riskji relatati ma' esponiment waqt it-tqala sabiex il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jiġu informati aħjar.
- II-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm il-ħtieġa li jiġu aġġornati l-materjali edukattivi li għandhom l-għan li jinformat lill-pazjenti u lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa bis-sħiħ dwar ir-riskji għat-tarbija li għadha fil-ġuf meta tiġi esposta *in utero* għal valproate, u biex jiġu implimentati xi miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju ulterjuri bħal tfakkira viżwali fuq l-imballaġġ estern, kard tal-pazjent u formola ta' rikonossiment sabiex titqajjem sensibilizzazzjoni dwar ir-riskji u l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni. II-PRAC irrakkomanda wkoll studji ta' wara l-awtorizzazzjoni sabiex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju. L-elementi ewlenin ta' komunikazzjoni diretta professjonali dwar il-kura tas-saħħa ġew maqbula, flimkien ma' skedi ta' żmien għat-tqassim tagħha.
- II-PRAC irrieżamina wkoll l-evidenza xjentifika disponibbli dwar ir-riskju ta' malformazzjonijiet u disturbi li jirrigwardaw l-iżvilupp newroloġiku għall-wild wara esponiment paternali, ir-riskju ta' malformazzjonijiet u disturbi li jirrigwardaw l-iżvilupp newroloġiku għall-wild tat-tielet ġenerazzjoni u kkunsidra li aktar riċerka hija meħtieġa qabel ma jkun jistgħu jintlaħqu l-konkluzjonijiet. II-PRAC talab li jitwettqu studji ta' wara l-awtorizzazzjoni.

Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati ma' valproate jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, u filwaqt li jitqiesu l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju oħrajn.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati ma' valproate.

Požizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet globali tal-PRAC għar-rakkomandazzjoni.

Spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Is-CMDh jirrikonoxxi l-korrispondenza rċevuta minn MAH (Laboratoires Aguettant, Franza) ta' prodotti mediċinali li fihom formulazzjonijiet injettabbli (gol-vina; IV) ta' valproate, u jitlob aktar ċarezza għall-implimentazzjoni tal-attivitajiet tal-farmakovigilanza u l-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju adottati mill-PRAC għal dawn il-formulazzjonijiet IV indikati għall-ġestjoni temporanja tal-epilessija meta ma jkunux jistgħu jingħataw b'mod orali.

L-MAH jitlob lis-CMDh biex jiċċara l-implimentazzjoni tal-eżitu tal-PRAC għal forum injettabbli billi jiddifferenzja aktar l-attivitajiet tal-minimizzazzjoni ta' rutina/ta' riskju addizzjonali sabiex jitqiesu għall-prodotti mhux injettabbli u dawk applikabbli wkoll għall-prodotti injettabbli.

Għalhekk, is-CMDh iċċara li l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u l-miżuri ta' rutina l-oħrajn li jagħtu informazzjoni dwar ir-riskju għall-fetu meta valproate jittiehed waqt it-tqala lill-Professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCP) u lill-pazjenti kollha huma applikabbli għall-prodotti mediċinali kollha li fihom valproate u sustanzi relatati, irrispettivament mill-mod ta' kif jingħataw. Barra minn hekk, il-prodotti kollha għandu jkollhom fis-seħħ pjan ta' ġestjoni tar-riskji.

Għall-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju li ġejjin, is-CMDh iċċara li:

Fir-rigward tat-tfakkira viżwali fuq l-imballaġġ estern, huwa kkunsidrat kruċjali li l-HCPs jiġu mfakkra li valproate ma għandux jingħata lil nisa li jistgħu joħorġu tqal (WCBP) li ma jissodisfawx ir-rekwiżiti tal-pjan għall-prevenzjoni tat-tqala, jew lil pazjenti tqal, u b'hekk tingħata bidu għal diskussjoni mal-pazjent dwar ir-riskji ta' valproate. Dan jista' jkun partikolarment importanti peress li l-preskriventi tal-formulazzjonijiet IV ta' valproate huma mistennija li jkunu differenti mill-preskriventi tas-soltu mmirati waqt l-implimentazzjoni ta' miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali. It-tfakkira viżwali hija kkunsidrata importanti u meħtieġa li tiġi implimentata fuq l-imballaġġ estern ta' kwalunkwe formulazzjoni u prezentazzjoni ta' valproate.

Fir-rigward tal-materjali edukattivi (jiġifieri gwida HCP u gwida tal-pazjent), dawn huma kkunsidrati rilevanti wkoll għall-forom injettabbli ta' prodotti li fihom valproate u sustanzi relatati u għalhekk għandhom jiġu implimentati. Tabilhaqq, il-gwida HCP se tfakkar lill-HCP dwar il-kundizzjonijiet li japplikaw għall-għoti ta' valproate (pereżempju pjan għall-prevenzjoni tat-tqala), il-ħtieġa li jiddiskutu r-riskji mal-pazjent u li jiċċekkjaw l-istatus tat-tqala tagħha. Barra minn hekk, peress li x'aktarx il-formulazzjonijiet IV ta' valproate se jingħataw minn HCPs differenti minflok mit-tobba li jkunu qed jikkuraw tas-soltu, il-fatt li jkun hemm gwida HCP fis-seħħ għal dawn il-prodotti huwa kruċjali u għalhekk tali gwida HCP se tiġi pprovduta wkoll lill-preskriventi ta' formulazzjoni IV ta' prodotti li fihom valproate. Għall-pazjenti nisa, jista' jkun hemm sitwazzjonijiet li fihom kura b'valproate tinbeda bil-formulazzjoni IV (qabel ir-rilaxx fuq għoti orali ta' valproate). Komunikazzjoni bikrija ta' informazzjoni kompluta dwar ir-riskji ta' valproate hija kkunsidrata essenzjali.

Fir-rigward taċ-ċirkolazzjoni tad-DHPC, l-MAHs kollha huma mhegġa jikkollaboraw sabiex ihejju u jiċċirkolaw DHPC unika f'kull Stat Membru u l-prodotti għat-tqegħid fis-suq kollha li fihom valproate u sustanzi relatati tal-MAHs huma meħtieġa jippartecipaw fit-tixrid tal-informazzjoni, irrispettivament mill-mod kif jingħata/jingħataw il-prodott(i) mediċinali tagħhom. L-informazzjoni permezz tad-DHPC dwar ir-riskji u l-kontraindikazzjonijiet il-ġodda u miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju oħrajn hija applikabbli għall-formulazzjonijiet kollha.

Fir-rigward tal-kard tal-pazjent, is-CMDh jiċċara li l-informazzjoni hija intiża li taġixxi bħala tfakkira għall-użu fit-tul ta' valproate. Peress li l-formulazzjonijiet injettabbli huma indikati biss għal użu għal perjodu qasir, x'aktarx li l-kard tal-pazjent ikollha valur limitat. Barra minn hekk, tali kard tal-pazjent għandha titwaħħal mal-imbellaġġ ta' mediċini li fihom valproate u sustanzi relatati, u sservi bħala tfakkira addizzjonali waqt l-għoti. Fil-każijiet ta' pazjenti li għalihom il-kura tinbeda b'formulazzjonijiet IV ta' valproate u mbagħad jaqilbu għal forom orali ta' prodotti ta' valproate, il-kard tal-pazjent se tintwera meta jingħataw il-prodotti orali li fihom valproate. Għalhekk, huwa kkunsidrat li l-kard tal-pazjent mhijiex meħtieġa għal prodotti ta' formulazzjonijiet injettabbli li fihom valproate u sustanzi relatati.

Il-formola ta' rikonoxximent tar-riskju annwali għal formulazzjonijiet injettabbli ta' prodotti li fihom valproate u sustanzi relatati hija intiża li taġixxi bħala tfakkira perjodika u rikonoxximent tar-riskji ta' valproate għan-nisa li jistgħu jorogħu tqal (WCBP). Peress li l-formulazzjonijiet injettabbli huma indikati għall-użu fuq perjodu qasir b'durata tal-kura qasira, din il-formola ta' rikonoxximent tar-riskju annwali mhijiex ikkunsidrata rilevanti u għalhekk mhijiex applikabbli. Fl-aħħar nett, peress li eventwalment il-pazjenti se jaqilbu għal forma mhux injettabbli ta' valproate, huwa kkunsidrat li r-rieżami annwali jitwettaq bħala parti mill-RMMs irrakkomandati għal kura orali fejn imbagħad se tintuża l-formola ta' rikonoxximent tar-riskju annwali. Konsegwentement, il-formola ta' rikonoxximent tar-riskju annwali mhijiex meħtieġa għall-formulazzjonijiet injettabbli.

Fir-rigward tal-attivitajiet tal-farmakovigilanza l-oħrajn u l-istudji li huma meħtieġa jkomplu jinvestigaw ir-riskji potenzjali bi prodotti li fihom valproate jew sustanzi relatati u jkejlu l-effikaċja tal-RMMs, is-CMDh iċċara li dawn l-istudji mhux se jkunu rilevanti għall-prodotti injettabbli peress li l-informazzjoni li tista' tingabar għal dawn il-prodotti se tkun limitata u x'aktarx mhux se tkun siewja fid-dawl tad-durata qasira tal-użu, spiss f'sitwazzjonijiet urġenti u biss meta ma jkunux jistgħu jingħataw il-formulazzjonijiet orali. Għalhekk, l-istudju PASS dwar l-użu magħmul mill-mediċina adattat, iż-żewġ stħarriġiet immirati lejn l-HCPs jew il-pazjenti, il-PASS mir-registri sabiex jiġi kkaratterizzat is-sindrome antikonvulsiv fetali fit-tfal b'esponiment *in utero* għal mediċini antiepilettiċi, l-istudju ta' osservazzjoni retrospettiv dwar l-assoċjazzjoni bejn l-esponiment paternali għal valproate u r-riskju ta' anomaliji kongenitali u d-disturbi li jirrigwardaw l-iżvilupp newroloġiku inkluż l-awtiżmu fil-wild u, l-istudju ta' osservazzjoni sabiex tiġi evalwata u identifikata l-aħjar prattika għat-twaqqif u l-bidla tal-kura b'valproate, mhumiex applikabbli għall-formulazzjonijiet injettabbli.

Konkluzjoni globali

Konsegwentement, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati ma' valproate jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kundizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għaldaqstant is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati ma' valproate.