

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Frankrijk zette op donderdag 8 maart 2017 een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het PRAC de invloed van de bedenkingen met betrekking tot de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die aan valproaat verwante stoffen bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunning(en) voor het in de handel brengen van deze middelen moet(en) worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde een aanbeveling vast op 8 februari 2018 die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

## Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Gedurende het overleg dat het PRAC tijdens deze procedure had zijn er enkele extra bedenkingen gerezen, buiten de bekende en gedocumenteerde schade aan de foetus tijdens intra-uteriene blootstelling. De mogelijke invloed van het gebruik van valproaat door de man, het mogelijke effect op de nakomelingen van de derde generatie en de mogelijke effecten op mitochondriën (mitochondriale toxiciteit) werden besproken.

Wat betreft blootstelling via zaadvocht werd een schatting gemaakt van de oppervlakte onder de kromme (AUC) voor valproaat bij een vrouw na vaginale blootstelling aan valproaat via zaadvocht van een man die werd behandeld met valproaat. Dit gaf een waarde die meer dan 25 000 keer lager was dan de AUC bij een vrouw die oraal met een even grote dosis (een enkele orale dosis van 500 mg) werd behandeld. Hieruit kan worden geconcludeerd dat het uiterst onwaarschijnlijk is dat valproaat bij gebruik door een mannelijke patiënt schadelijke effecten op de embryo/foetus kan veroorzaken via deze weg. Het PRAC verzocht om uitvoering van een retrospectief observationeel onderzoek om dit theoretische risico verder te karakteriseren.

Genetische veranderingen kunnen worden onderverdeeld in genmutaties en chromosoomafwijkingen. Het lijkt theoretisch mogelijk dat genmutaties in spermacellen kunnen worden overgedragen aan de nakomelingen. Testen op genmutaties waren echter negatief. Daarom is het niet waarschijnlijk dat dit type overdracht met valproaat optreedt. Het PRAC adviseert daarom dat andere tests kunnen worden uitgevoerd (bijv. in-vitrolymfoomassay bij muizen) om deze hypothese verder te onderzoeken. Verschillende tests op chromosoomschade waren positief. Ernstige chromosoomschade leidt naar verwachting tot de dood van spermacellen/verminderde vruchtbaarheid en niet tot overdracht van mutaties aan de nakomelingen. Het is niet bekend of lichte chromosoomschade kan worden overgedragen aan de nakomelingen. Nader onderzoek wordt door het PRAC aanbevolen.

Het epigenetische mechanisme gaat uit van de mogelijkheid dat veranderingen in de genexpressie in de gameten worden overdragen naar de genexpressie in het embryo (bijvoorbeeld door veranderingen in DNA-methylering). Theoretisch is dit mogelijk door veranderingen in de genexpressie in spermacellen van volwassen mannen of door veranderingen in de zich ontwikkelende geslachtscellen in het embryo. In één experiment bleek dat een verandering in genexpressie (één gen) bij mannelijke muizen na blootstelling aan een histondeacetylase- (HDAC-) remmer (niet valproaat) ook bij de nakomelingen van deze muizen werd waargenomen (Jia et al, 2015)<sup>1</sup>. In principe is het dus mogelijk. In een transgeneratieel experiment met muizen bleek

<sup>1</sup> Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci USA. 6 jan 2015; 112(1): E56-64.

dat toediening van valproaat tijdens de dracht (dag 10) resulteerde in autismeachtige symptomen en een verhoogde expressie van verschillende eiwitten in de hersenen tot aan de nakomelingen van de derde generatie. Voor teratogene effecten werd dit niet gezien aangezien er geen misvormingen in de nakomelingen van de eerste generatie werden waargenomen in de nakomelingen van de tweede en derde generatie (Choi et al, 2016)<sup>2</sup>. Ondanks verschillende beperkingen komt uit het onderzoek naar voren dat er sprake was van enig transgeneratieel effect. Het PRAC is het ermee eens dat nader onderzoek nodig is om te beoordelen of valproaat inderdaad transgeneratiele veranderingen in de genexpressie bij de nakomelingen kan induceren en wat de resulterende effecten zijn.

Bovendien werden in een overzichtsartikel over effecten op mitochondriën bekende bijwerkingen beschreven zoals levertoxiciteit, Reye-syndroom, pancreatitis en immunodeficiëntie (leukopenie). Er is geen duidelijk bewijs dat mitochondriale disfunctie veroorzaakt door valproaat gepaard gaat met de ontwikkeling van autisme. Het PRAC is van mening dat de momenteel beschikbare gegevens geen nader onderzoek naar het mogelijke verband tussen mitochondriale disfunctie en autisme rechtvaardigen.

In de voorgaande Europese beoordeling (2014)<sup>3</sup> werden verschillende voorlichtingsmaatregelen voor patiënten en professionele zorgverleners aanbevolen. Zoals blijkt uit de tijdens deze procedure beoordeelde gegevens was de uitwerking van de voorlichtingsmaatregelen op de doelgroep niettemin niet toereikend om significante invloed te hebben op voorschriften.

Gebruiksgegevens van het lopende gezamenlijke onderzoek naar geneesmiddelengebruik ('drug utilisation study', DUS) evenals andere gegevens (enquêtes, nationale enquêtes, anekdotisch bewijs, enz.) die tijdens de huidige verwijzing zijn beoordeeld wijzen erop dat valproaat nog steeds in verschillende lidstaten door een aanzienlijk aandeel van vrouwen die kinderen kunnen krijgen wordt gebruikt voor de indicaties epilepsie en bipolaire stoornis.

Op verzoek van het PRAC werd een brede raadpleging gehouden om de nieuwste informatie met betrekking tot wetenschappelijke en klinische kennis te verzamelen met de raadpleging van twee wetenschappelijke groepen (neurologie en psychiatrie) en om informatie te verzamelen van professionele zorgverleners, vrouwelijke patiënten zelf en hun families, van patiëntenorganisaties (openbare hoorzitting, bijeenkomst van belanghebbenden) die pleiten voor een betere karakterisering en vergroting van het bewustzijn van het risico op schade aan de foetus bij gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uit deze raadplegingen bleek dat de specialisten zich bewust zijn van de besproken risico's, maar dat de informatie de patiënten niet tijdig en effectief genoeg bereikt.

Naast de maatregelen om het bewustzijn over de risico's van valproaat te vergroten kwamen uit de verschillende raadplegingen van deskundigen duidelijke aanbevelingen om het gebruik van valproaat te beperken. Tevens verschaften ze ervaring uit de klinische praktijk over de behandeling van vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn. Er werd met name ervaring van professionele zorgverleners met de stopzetting van valproaat of overschakeling op een andere behandeling verschaft. Voor extra robuuste informatie over de overschakeling en stopzetting van valproaat verzocht het PRAC een observationeel onderzoek te verrichten om de beste praktijken voor overschakeling van valproaat in de klinische praktijk vast te stellen en te beoordelen.

---

<sup>2</sup> Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 7 nov 2016; 6: 36250

<sup>3</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

Ten aanzien van zwangerschap/gezinsplanning bij epilepsie benadrukte het PRAC ook dat een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw moet beoordelen en alternatieve behandelingsopties moet overwegen. Alles moet in het werk worden gesteld om voorafgaand aan conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet over te schakelen op een passende alternatieve behandeling. Als overschakeling niet mogelijk is, dient de vrouw verder advies te krijgen over de risico's van valproaat voor het ongebooren kind om een weloverwogen beslissing over gezinsplanning te kunnen maken.

In het licht van het bovenstaande adviseerde het PRAC wijzigingen in de productinformatie door te voeren, met name om het gebruik bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet voldoen aan de voorwaarden van een zwangerschapspreventieprogramma, te contra-indiceren en informatie aan professionele zorgverleners te verspreiden via een informatieve brief ('direct healthcare professional communication', DHPC). Bijgevolg zal een zwangerschapspreventieprogramma ten uitvoer worden gelegd ter voorkoming van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap vanwege het significante risico op levenslange schade dat met het gebruik ervan gepaard gaat. Voorlichtingsmaatregelen zijn nodig om te waarborgen dat professionele zorgverleners en patiënten op de hoogte zijn van de risico's van valproaat bij zwangere vrouwen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en over de maatregelen die nodig zijn om het risico op blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap tot een minimum te beperken. Het PRAC herhaalt dat indien van toepassing in elke lidstaat één versie van voorlichtingsmateriaal wordt verspreid. De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen worden aangemoedigd samen te werken en contacten te onderhouden met de nationale regelgevende instanties om de verspreiding van het overeengekomen voorlichtingsmateriaal te vergemakkelijken.

Het PRAC adviseerde een richtsnoer voor professionele zorgverleners te verbeteren om te waarborgen dat voorschrijvers van valproaat op de hoogte zijn van de risico's van het gebruik van dit middel bij meisjes, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en zwangere vrouwen en verzocht om de patiënten ook naar behoren op de hoogte te brengen van deze risico's. Het richtsnoer dient uitleg te geven over het zwangerschapspreventieprogramma en de voorwaarden waaraan moet worden voldaan voorafgaand aan de start van de behandeling met valproaat. De punten die erin aan de orde moeten komen zijn de herbeoordeling minstens éénmaal per jaar van de noodzaak van behandeling met valproaat en de overweging van alternatieve behandelingsopties bij meisjes die zijn gaan menstrueren en vrouwen die kinderen kunnen krijgen. Daarnaast dient de gids de voorschrijvers bekend te maken met de kernactiviteiten om de risico's van het gebruik van valproaat bij blootgestelde meisjes en vrouwen te beperken met behulp van het patiëntenrichtsnoer en het risicobevestigingsformulier. Wat ook in het richtsnoer voor professionele zorgverleners moet komen te staan is de aanbeveling om de ouders van jonge meisjes die valproaat gebruiken te informeren dat ze contact op moeten nemen met hun specialist zodra hun dochter gaat menstrueren, informatie dat moet worden overgeschakeld wanneer zwangerschap gewenst is en dat het risicobevestigingsformulier en de patiëntenkaart minstens éénmaal per jaar moeten worden doorgenomen.

Het PRAC adviseerde om in alle lidstaten en voor alle patiënten die valproaat krijgen een patiëntenkaart beschikbaar te maken. Op de patiëntenkaart dient kort en bondig te worden aangegeven wat de werkzaamheid van het middel is, maar ook wat de schade voor een ongebooren kind kan zijn bij gebruik tijdens de zwangerschap. Het gebruik van effectieve anticonceptie zonder onderbreking tijdens de gehele duur van de behandeling dient te worden opgenomen, evenals een herinnering voor jaarlijkse herbeoordeling. Ook dient het advies om de behandeling niet te onderbreken te worden opgenomen, evenals dat contact met de arts moet worden opgenomen als een zwangerschap gewenst is of vermoed wordt. Deze patiëntenkaart dient te worden gehecht aan de buitenverpakking om te herinneren aan de bespreking tussen de apotheker en de patiënt bij verstrekking van het middel.

Het PRAC adviseert om het patiëntenrichtsnoer voor meisjes, adolescenten en vrouwen die valproaat krijgen voorgeschreven verder te ontwikkelen en te verbeteren. Het patiëntenrichtsnoer dient uitgebreide informatie te verstrekken over risico's voor het ongeboren kind als gevolg van intra-uteriene blootstelling aan valproaat en verwante stoffen, de details van het zwangerschapspreventieprogramma ter voorkoming van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap en de benodigde maatregelen met betrekking tot zwangerschap of de wens om zwanger te worden. Om ervoor te zorgen dat adequate informatie wordt verstrekt, dient het richtsnoer te zijn afgestemd op verschillende situaties in het leven van een vrouw en op haar leeftijd: het eerste voorschrift, vrouwen die valproaat blijven gebruiken en niet proberen zwanger te worden, vrouwen die kinderen kunnen krijgen die valproaat blijven gebruiken en overwegen zwanger te worden, zwangere vrouwen (ongeplande zwangerschap) terwijl ze valproaat blijven gebruiken. Dit richtsnoer dient aan de patiënt te worden overhandigd.

Het PRAC beoordeelde eveneens het formulier voor jaarlijkse risicobevestiging dat bij aanvang en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat door een specialist dient te worden beoordeeld.

Rekening houdend met al het bewijs en de beperkte informatie op bepaalde gebieden verzocht het PRAC om verschillende maatregelen om de risico's verder te karakteriseren, het bewustzijn van de risico's te vergroten, het gebruik te beperken en de effectiviteit van de momenteel voorgestelde maatregelen te meten. Het huidige lopende onderzoek naar geneesmiddelengebruik ('drug utilisation study', DUS) dient te worden aangepast en voortgezet om de effectiviteit van de bijgewerkte risicobeperkende maatregelen waaronder de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma te beoordelen en de voorschrijffpatronen voor valproaat verder te karakteriseren. Er dient een enquête onder professionele zorgverleners te worden gehouden om hun bekendheid met en gedrag ten aanzien van de nieuwe beperkingen in de productinformatie te beoordelen en na te gaan of zij de informatieve brief (DHPC) en het voorlichtingsmateriaal hebben ontvangen, en ook een enquête onder patiënten om na te gaan of het voorlichtingsmateriaal is ontvangen. Er dient een veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) te worden verricht met gegevens die bij voorkeur afkomstig zijn van bestaande registers om het foetaal anticonvulsivumsyndroom bij kinderen met intra-uteriene blootstelling aan valproaat verder te karakteriseren in vergelijking met andere anti-epileptica. Naast een inspanning om meer inzicht te krijgen in het verband tussen blootstelling van de man aan valproaat en het risico op aangeboren afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen waaronder autisme bij de nakomelingen, wordt een retrospectief observationeel onderzoek aanbevolen. Bovendien zal een observationeel onderzoek worden uitgevoerd om de beste praktijk voor stopzetting en overschakeling van behandeling met valproaat te beoordelen en vast te stellen.

De houders van de handelsvergunningen worden sterk aangemoedigd om samen te werken aan de gevraagde maatregelen en gezamenlijke onderzoeken uit te voeren.

Een van de verzoeken van de patiënten en familieleden die werden geraadpleegd was de tenuitvoerlegging van een visuele herinnering op de buitenverpakking om vrouwen te waarschuwen voor de schadelijkheid voor de ongeboren baby en hen ook tijdig te adviseren effectieve contraceptie te gebruiken. Het PRAC was het ermee eens dat een visuele herinnering op de buitenverpakking belangrijk is om de patiënt te waarschuwen voor het risico en haar ertoe te bewegen een arts te raadplegen en verzocht om de opname van een visuele herinnering op de buitenverpakking. Naast de tekst in een kader kan dit onder meer bestaan uit een symbool/pictogram, waarvan de details op nationaal niveau worden aangepast.

Met het oog op de onderhavige veiligheidskwesties en het geheel van voorwaarden voor de risicobeperking voor minimalisatie van de blootstelling tijdens de zwangerschap moeten alle houders van de handelsvergunningen een risicobeheerplan hebben.

De geneesmiddelen blijven in de lijst van geneesmiddelen onder aanvullende monitoring staan.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die aan valproaat verwante stoffen bevatten in aanmerking genomen.
- Het PRAC bestudeerde het geheel van de gegevens die werden ingediend voor valproaat en verwante stoffen met betrekking tot het teratogene risico en de risico's voor de neurologische ontwikkeling, het gebruik in de klinische praktijk en de effectiviteit van de getroffen risicobeperkende maatregelen. Deze gegevens omvatten ook de schriftelijke antwoorden van de houders van de handelsvergunningen en de resultaten van de wetenschappelijke adviesgroepen neurologie en psychiatrie. Daarnaast heeft het PRAC de standpunten van patiëntenorganisaties, patiënten, families en verzorgers en de standpunten van professionele zorgverleners in een openbare hoorzitting en een speciale bijeenkomst in overweging genomen.
- Het PRAC bevestigde het bekende risico van intra-uteriene blootstelling aan valproaat en verwante stoffen dat gepaard gaat met een verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen en aangeboren afwijkingen bij de nakomelingen. Met betrekking tot dit risico kwam geen nieuwe belangrijke informatie aan het licht.
- Het PRAC concludeerde dat de getroffen risicobeperkende maatregelen niet voldoende effectief zijn geweest om onbedoelde intra-uteriene blootstelling aan valproaat en verwante stoffen in alle indicaties te voorkomen.
- Het PRAC concludeerde dat de beperkende maatregelen voor geneesmiddelen die valproaat of verwante stoffen bevatten dienen te worden aangescherpt door contra-indicatie in alle indicaties (epilepsie, bipolaire stoornissen en profylaxe van migraine) bij vrouwen/meisjes die kinderen kunnen krijgen, tenzij wordt voldaan aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma.
- Het PRAC was van oordeel dat in het zwangerschapspreventieprogramma dient te worden opgenomen dat in de indicatie epilepsie, als een vrouw zwanger wil worden, een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw moet beoordelen en alternatieve behandelingsopties moet overwegen. Alles moet in het werk worden gesteld om voorafgaand aan conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet over te schakelen op een passende alternatieve behandeling. Als overschakeling niet mogelijk is, dient de vrouw verder advies te krijgen over de risico's van valproaat voor het ongeboren kind om een weloverwogen beslissing over gezinsplanning te kunnen maken.
- Voor gebruik tijdens de zwangerschap voor de behandeling van epilepsie concludeerde het PRAC dat deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingsoptie is. Voor gebruik bij de behandeling van bipolaire stoornissen en profylaxe van migraine zijn deze middelen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- Daarnaast adviseerde het PRAC om andere wijzigingen in de productinformatie aan te brengen, zoals waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en bijgewerkte informatie over de risico's van blootstelling tijdens de zwangerschap om de professionele zorgverleners en patiënten beter te informeren.
- Het PRAC concludeerde ook dat het nodig was het voorlichtingsmateriaal bij te werken dat bedoeld is om patiënten en professionele zorgverleners volledig te informeren over de

risico's voor het ongeboren kind bij intra-uteriene blootstelling aan valproaat, en enkele andere risicobeperkende maatregelen ten uitvoer te leggen, zoals een visuele herinnering op de buitenverpakking, een patiëntenkaart en een bevestigingsformulier om de risico's en de noodzaak van anticonceptie onder de aandacht te brengen. Het PRAC adviseerde ook onderzoeken na toelating te verrichten om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te beoordelen. Er werd overeenstemming bereikt over de kernelementen van een informatieve brief en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

- Het PRAC beoordeelde tevens het beschikbare wetenschappelijke bewijs over het risico op afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen na blootstelling van de man en het risico op afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen van de derde generatie en was van oordeel dat nader onderzoek nodig is om conclusies te kunnen trekken. Het PRAC verzocht onderzoeken na toelating te verrichten.

In het licht van het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die aan valproaat verwante stoffen bevatten gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen wordt voldaan, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en overige risicobeperkende maatregelen.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die aan valproaat verwante stoffen bevatten aanbevolen.



## **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

### ***Gedetailleerde toelichting betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC***

De CMD(h) bevestigt correspondentie te hebben ontvangen van een houder van de handelsvergunning (Laboratoires Aguettant, Frankrijk) van injecteerbare (intraveneus; i.v.) formuleringen van valproaat-bevattende geneesmiddelen. Hierin werd verzocht meer duidelijkheid te verschaffen over de tenuitvoerlegging van de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen die door het PRAC werden vastgesteld voor deze i.v.-formulering die is geïndiceerd voor de tijdelijke behandeling van epilepsie wanneer toediening via orale weg niet mogelijk is.

De houder van de handelsvergunning verzoekt de CMD(h) de tenuitvoerlegging van de uitkomst van het PRAC voor injecteerbare vormen te verduidelijken door verdere differentiatie van de standaard/aanvullende risicobeperkende maatregelen waar rekening mee moet worden gehouden voor de niet-injecteerbare middelen en die welke ook op de injecteerbare middelen van toepassing zijn.

De CMD(h) maakte daarom duidelijk dat de wijzigingen in de productinformatie en de overige standaardmaatregelen om alle professionele zorgverleners en patiënten te informeren over het risico voor de foetus bij gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap van toepassing zijn op alle geneesmiddelen die valproaat en verwante stoffen bevatten, ongeacht de toedieningsweg. Bovendien dient er voor alle middelen een risicobeheerplan te zijn.

Voor de volgende risicobeperkende maatregelen maakte de CMD(h) duidelijk:

Met betrekking tot de visuele herinnering op de buitenverpakking wordt geoordeeld dat het van cruciaal belang is professionele zorgverleners eraan te herinneren dat valproaat niet mag worden toegediend aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet voldoen aan de vereisten van het zwangerschapspreventieplan of aan zwangere patiënten, om zo een gesprek met de patiënt op gang te brengen over de risico's van valproaat. Dit kan vooral belangrijk zijn als de voorschrijvers van i.v.-formuleringen van valproaat naar verwachting niet de gebruikelijke voorschrijvers zijn die tijdens de tenuitvoerlegging van extra risicobeperkende maatregelen worden bereikt. De visuele herinnering wordt belangrijk geacht en moet worden ingevoerd op de buitenverpakking van elke formulering en presentatie van valproaat.

Het voorlichtingsmateriaal (d.w.z. het richtsnoer voor professionele zorgverleners en het patiëntenrichtsnoer) wordt ook relevant geacht voor de injecteerbare vormen van middelen die valproaat en verwante stoffen bevatten en dient daarom ten uitvoer worden gelegd. Het richtsnoer voor professionele zorgverleners zal professionele zorgverleners herinneren aan de voorwaarden die van toepassing zijn op de toediening van valproaat (bijv. het zwangerschapspreventieplan) en de noodzaak om de risico's met de patiënt te bespreken en te controleren op zwangerschap. Aangezien de i.v.-formuleringen van valproaat waarschijnlijk worden toegediend door andere professionele zorgverleners dan de gebruikelijke behandelend artsen is het daarnaast van cruciaal belang dat er voor deze middelen een richtsnoer voor professionele zorgverleners voorhanden is. Daarom wordt deze ook verstrekt aan voorschrijvers van de i.v.-formulering van valproaat-bevattende middelen. Voor de vrouwelijke patiënten kunnen er situaties zijn waarin behandeling met valproaat wordt gestart met de i.v.-formulering (vóór orale toediening van valproaat). Het wordt essentieel geacht vroegtijdig volledige informatie te verstrekken over de risico's van valproaat.

Met betrekking tot de verspreiding van de DHPC worden alle houders van de handelsvergunningen aangemoedigd samen te werken aan het opstellen en verspreiden van een DPHC in elke lidstaat en alle houders van de handelsvergunningen die middelen in de handel brengen die valproaat en verwante stoffen bevatten zijn verplicht deel te nemen aan de verspreiding van de informatie, ongeacht de toedieningsweg van hun geneesmiddel(en). De informatie in de DHPC over risico's en de nieuwe contra-indicaties en overige risicobeperkende maatregelen geldt voor alle formuleringen.

Met betrekking tot de patiëntenkaart maakt de CMD(h) duidelijk dat de informatie is bedoeld als een herinnering voor langdurig gebruik van valproaat. Aangezien de injecteerbare formuleringen alleen zijn geïndiceerd voor kort gebruik, heeft de patiëntenkaart waarschijnlijk een beperkte waarde. Bovendien moet deze patiëntenkaart aan de verpakking van geneesmiddelen die valproaat en verwante stoffen bevatten worden bevestigd en dient deze als een extra herinnering tijdens de verstrekking. Patiënten die starten met i.v.-formuleringen van valproaat en dan overschakelen op orale vormen van valproaatmiddelen krijgen de patiëntenkaart bij verstrekking van de orale valproaat-bevattende middelen. Daarom wordt geoordeeld dat de patiëntenkaart niet noodzakelijk is voor injecteerbare formuleringen van middelen die valproaat en verwante stoffen bevatten.

Het formulier voor jaarlijkse risicobevestiging voor injecteerbare formuleringen van middelen die valproaat en verwante stoffen bevatten is bedoeld als periodieke herinnering en bevestiging van de risico's van valproaat voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen. Aangezien de injecteerbare formuleringen geïndiceerd zijn voor kortdurend gebruik met een korte behandelingsduur wordt dit formulier voor jaarlijkse risicobevestiging niet relevant en daarom niet van toepassing geacht. Ten slotte is het zo dat de patiënten uiteindelijk worden overgeschakeld op een niet-injecteerbare vorm van valproaat. Daarom is men van mening dat de jaarlijkse beoordeling zal worden uitgevoerd in het kader van aanbevolen risicobeperkende maatregelen voor orale behandeling en dit gebeurt dan met het formulier voor jaarlijkse risicobevestiging. Het formulier voor jaarlijkse risicobevestiging is daarom niet vereist voor de injecteerbare formuleringen.

Met betrekking tot de overige activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking en de onderzoeken die nodig zijn om de mogelijke risico's van middelen die valproaat en verwante stoffen bevatten nader te onderzoeken en om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te meten maakte de CMD(h) duidelijk dat deze onderzoeken niet relevant zouden zijn voor de injecteerbare middelen aangezien de informatie die voor deze middelen verkregen kan worden beperkt zou zijn en waarschijnlijk niet zinvol gezien de korte duur van het gebruik, vaak in urgente situaties en alleen als de orale formuleringen niet kunnen worden toegediend. Het aangepaste PASS-onderzoek naar het geneesmiddelengebruik, de twee enquêtes die gericht zijn op professionele zorgverleners of patiënten, de PASS van registers om het foetaal anticonvulsivumsyndroom bij kinderen met intra-uteriene blootstelling aan anti-epileptica verder te karakteriseren, het retrospectieve observationele onderzoek naar het verband tussen blootstelling van de man aan valproaat en het risico op aangeboren afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen waaronder autisme bij de nakomelingen en het observationele onderzoek om de beste praktijk voor stopzetting en overschakeling van behandeling met valproaat te beoordelen en vast te stellen zijn daarom niet van toepassing op de injecteerbare formuleringen.

### ***Algemene conclusie***

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die aan valproaat verwante stoffen bevatten gunstig blijft, behoudens de wijzigingen in de productinformatie en de hierboven beschreven voorwaarden.

De CMD(h) beveelt daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die aan valproaat verwante stoffen bevatten aan.