

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 8 marca 2017 r. Francja wszczęła procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do PRAC o dokonanie oceny wpływu obaw co do skuteczności środków mających na celu ograniczenie ryzyka na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu oraz o wydanie opinii, czy pozwolenie(-a) na dopuszczenie tych produktów do obrotu powinno(-y) zostać utrzymane, zmienione, zawieszono lub cofnięte.

W dniu 8 lutego 2018 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CMDh, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

W trakcie konsultacji prowadzonych przez PRAC w ramach tej procedury pojawiły się pewne dodatkowe obawy, inne niż dobrze znany i udokumentowany szkodliwy wpływ na płód w trakcie ekspozycji *in utero*. Omawiano potencjalny wpływ stosowania walproinianu przez ojca, potencjalny wpływ na potomstwo trzeciej generacji i potencjalny wpływ na mitochondria (toksyczność mitochondrialna).

Co do ekspozycji poprzez płyn nasienny – oszacowano pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla walproinianu u kobiety po ekspozycji pochwy na walproinian przez płyn nasienny mężczyzny leczonego walproinianem. Uzyskano w ten sposób wartość ponad 25000 razy mniejszą niż AUC u kobiety leczonej doustnie taką samą dawką (pojedyncza dawka doustna 500 mg). Można stwierdzić, że jest wyjątkowo mało prawdopodobne, aby walproinian stosowany przez pacjenta płci męskiej mógł tą drogą spowodować niekorzystne działanie na zarodek/płód. PRAC zwrócił się o przeprowadzenie retrospektywnego badania obserwacyjnego w celu dodatkowego scharakteryzowania tego teoretycznego ryzyka.

Zmiany genetyczne można podzielić na mutacje genowe i aberracje chromosomowe. Wydaje się teoretycznie możliwe, że mutacje genowe w komórkach nasienia mogą być przenoszone na potomstwo. Testy pod kątem mutacji genowych były jednak ujemne. Jest zatem mało prawdopodobne, aby w przypadku walproinianu występował ten rodzaj przenoszenia. PRAC zaleca więc ewentualne przeprowadzenie innych badań (np. badanie chłoniaka u myszy *in vitro*) w celu dodatkowego przeanalizowania tej hipotezy. W kilku testach dotyczących uszkodzenia chromosomów uzyskano wynik dodatni. Przewiduje się, że ciężkie uszkodzenie chromosomów prowadzi do śmierci komórek nasienia/ zmniejszenia płodności, a nie do przenoszenia mutacji na potomstwo. Nie wiadomo, czy niewielkie uszkodzenie chromosomów może być przenoszone na potomstwo. PRAC zaleca przeprowadzenie dalszych badań.

Mechanizm epigenetyczny odnosi się do możliwości przeniesienia zmian w ekspresji genów w gametach na ekspresję genów u zarodka (na przykład przez zmiany w metylowaniu DNA). Teoretycznie jest to możliwe w wyniku zmian w ekspresji genów w komórkach nasienia dorosłych mężczyzn lub w wyniku zmian w rozwijających się komórkach germinalnych w zarodku. W jednym eksperymencie wykazano, że zmianę w ekspresji genów (jednego genu) u samców myszy po ekspozycji na inhibitor deacetylaz histonów (HDAC) (nie walproinian) zaobserwowano także u potomstwa tych myszy (Jia i in., 2015)¹, więc w zasadzie jest ona możliwa. W transgeneracyjnym eksperymencie u myszy wykazano, że

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

podawanie walproinianu w okresie ciąży (10. dzień) wywołało objawy zbliżone do autyzmu i spowodowało zwiększenie ekspresji kilku białek w mózgu aż do potomstwa trzeciej generacji. Nie udowodniono tego dla działań teratogennych, ponieważ nie zaobserwowano występowania wad rozwojowych u pierwszej generacji w potomstwie drugiej i trzeciej generacji (Choi i in., 2016)². Pomimo występowania kilku ograniczeń badanie sugeruje, że występuje pewien efekt transgeneracyjny. PRAC zgadza się, że konieczne jest rozszerzenie badań w celu oceny, czy walproinian rzeczywiście może wywołać zmiany transgeneracyjne w ekspresji genów u potomstwa oraz rodzajów uzyskanych efektów.

Ponadto w przeglądzie literatury dotyczącej wpływu na mitochondria znane działania niepożądane opisano jako toksyczny wpływ na wątrobę, zespół zbliżony do zespołu Reye'a, zapalenie trzustki i niedobór odporności (leukopenia). Brak jest wyraźnych dowodów, aby dysfunkcja mitochondriów wywołana przez walproinian była związana z rozwojem autyzmu. PRAC jest zdania, że obecnie dostępne dane nie dają podstaw do dalszych badań dotyczących potencjalnego związku między dysfunkcją mitochondriów i autyzmem.

We wcześniejszym przeglądzie europejskim (2014)³ zalecono kilka działań edukacyjnych dla pacjentów i personelu medycznego. Pomimo to, jak przedstawiono w danych analizowanych w trakcie tej procedury, działania edukacyjne nie trafiły do docelowych odbiorców w zadowalającym stopniu, aby mieć istotny wpływ na zalecanie stosowania leku.

Dane dotyczące stosowania z trwającego wspólnego badania wykorzystania leku (ang. drug utilisation study, DUS) oraz inne dane (kwestionariusze, kwestionariusze krajowe, niepotwierdzone dane, itd.), które oceniano w obecnej procedurze arbitrażu, wskazują, że walproinian jest nadal stosowany przez znaczny odsetek kobiet zdolnych do posiadania potomstwa w różnych państwach członkowskich, zarówno we wskazaniach w leczeniu padaczki, jak i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Na żądanie PRAC dokonano szerokich konsultacji w celu zebrania najnowszych informacji w zakresie wiedzy naukowej i klinicznej przy udziale dwóch grup naukowych (neurologia i psychiatria) oraz zebrania informacji od personelu medycznego, samych pacjentek i ich rodzin, od organizacji pacjentów (wysłuchanie publiczne, spotkanie zainteresowanych stron), którzy opowiadają się za lepszym opisaniem i zwiększeniem świadomości na temat ryzyka szkodliwego wpływu na płód w przypadku stosowania walproinianu w okresie ciąży. Z konsultacji tych wyraźnie wynika, że specjaliści mają świadomość omawianych zagrożeń, ale informacje nie trafiają do pacjentów na czas i w skuteczny sposób.

Poza środkami mającymi na celu zwiększenie świadomości na temat ryzyka związanego z walproinianem konsultacje z różnymi ekspertami dostarczyły jasnych zaleceń dotyczących ograniczenia zastosowania walproinianu. Zapewniły one także dowody z praktyki klinicznej na temat leczenia kobiet, które planują zajście w ciążę lub są w ciąży. W szczególności przedstawiono doświadczenia lekarzy dotyczące zaprzestania stosowania walproinianu lub zmiany na inne leczenie. Aby uzyskać dodatkowe wiarygodne informacje na temat zmiany leczenia i przerwania stosowania walproinianu, PRAC zwrócił się o przeprowadzenie badania obserwacyjnego w celu zidentyfikowania i oceny najlepszych praktyk zamiany walproinianu na inny lek w praktyce klinicznej.

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *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

Odnosnie do ciąży/planowania rodziny w przypadku padaczki PRAC podkreślił również, że specjalista z doświadczeniem w leczeniu padaczki musi dokonać ponownej oceny terapii walproinianem i rozważyć alternatywne opcje leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie przed poczęciem i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji. Jeżeli zmiana leczenia jest niemożliwa, kobieta powinna uzyskać dodatkowe porady dotyczące ryzyka związanego z walproinianem dla nienarodzonego dziecka, pomagające jej w podjęciu świadomej decyzji na temat planowania rodziny.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, PRAC zalecił zmiany w drukach informacyjnych, szczególnie w celu wprowadzenia przeciwwskazań do stosowania u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, które nie spełniają warunków programu zapobiegania ciąży, i przekazania informacji dla personelu medycznego poprzez bezpośrednie komunikaty (DHPC). Program zapobiegania ciąży będzie stosownie wdrażany w celu zapobiegania ekspozycji na walproinian w czasie ciąży ze względu na fakt, że z jego zastosowaniem wiąże się istotne ryzyko szkodliwego działania przez całe życie. Konieczne są działania edukacyjne dla zapewnienia, by personel medyczny i pacjenci byli poinformowani o ryzyku związanym z walproinianem u kobiet w ciąży i kobiet zdolnych do posiadania potomstwa oraz w kwestii środków koniecznych do zminimalizowania ryzyka ekspozycji na walproinian w czasie ciąży. PRAC podkreśla, że pojedyncza wersja materiałów edukacyjnych w stosownych przypadkach jest rozpowszechniana w każdym państwie członkowskim. Podmioty odpowiedzialne zachęca się do współpracy i wymiany informacji z właściwymi organami krajowymi w celu ułatwienia rozpowszechniania uzgodnionych materiałów edukacyjnych.

PRAC zalecił wprowadzenie poprawek do poradnika dla lekarzy w celu zapewnienia, że lekarze przepisujący walproinian mają świadomość zagrożeń związanych z zastosowaniem tego produktu u dziewczynek, kobiet zdolnych do posiadania potomstwa i kobiet w ciąży. Zwrócił się także o stosowne informowanie pacjentek na temat tych zagrożeń. Poradnik powinien zawierać wyjaśnienia dotyczące programu zapobiegania ciąży i warunki, które należy spełnić przed rozpoczęciem leczenia walproinianem. Należy wprowadzić dokonywaną co najmniej raz w roku ponowną ocenę konieczności terapii walproinianem i rozważenie alternatywnych opcji leczenia u dziewczynek po pierwszej miesiączce oraz kobiet zdolnych do posiadania potomstwa. Ponadto poradnik powinien zapoznawać lekarzy przepisujących lek z podstawowymi działaniami mającymi na celu ograniczenie zagrożeń związanych z zastosowaniem walproinianu u dziewcząt i kobiet poprzez wykorzystanie poradnika dla pacjentek i formularza potwierdzenia znajomości zagrożeń. Poradnik dla lekarzy powinien zawierać zalecenia dotyczące informowania rodziców dziewczynek stosujących walproinian o konieczności kontaktu ze specjalistą po wystąpieniu u córki pierwszej miesiączki, a także informacje dotyczące konieczności zmiany leczenia w przypadku planowania ciąży, konieczności zapoznania się z formularzem potwierdzenia znajomości zagrożeń oraz kartą pacjenta, co najmniej raz w roku.

PRAC zalecił udostępnienie karty pacjenta we wszystkich państwach członkowskich i dla wszystkich pacjentów otrzymujących walproinian. Informacje na temat karty pacjenta powinny być krótkie i zwięzłe w odniesieniu do skuteczności produktu, ale także szkodliwego wpływu na nienarodzone dziecko w przypadku stosowania leku w czasie ciąży. Dla przypomnienia podczas corocznej oceny należy także wprowadzić informacje o nieprzerwanym stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie całego cyklu leczenia. Należy również umieścić poradę, aby nie przerywać leczenia oraz skontaktować się z lekarzem w przypadku planowania lub podejrzenia ciąży. Karta pacjenta powinna być przymocowana do kartonika zewnętrznego, aby służyła jako przypomnienie dla farmaceuty podczas wydawania produktu pacjentowi.

PRAC zalecił dalsze opracowywanie i ulepszanie poradnika dla pacjentów dla dziewczynek, nastolatek i kobiet, którym przepisany jest walproinian. Poradnik dla pacjentów powinien zawierać kompleksowe informacje dotyczące ryzyka dla nienarodzonego dziecka w związku z ekspozycją na walproinian i

substancje pokrewne *in utero*, szczegółowe informacje na temat programu zapobiegania ciąży w celu uniknięcia ekspozycji na walproinian w czasie ciąży i wymagane działania dotyczące ciąży lub planowania ciąży. Aby zapewnić dostarczenie odpowiednich informacji, powinny one być dostosowane do różnych sytuacji w okresie życia kobiety i do wieku: pierwsze zalecenie stosowania leku, kobiety kontynuujące leczenie walproinianem i nieplanujące ciąży, kobiety zdolne do posiadania potomstwa kontynuujące leczenie walproinianem i rozważające planowanie ciąży, kobiety w ciąży (nieplanowana ciąża) podczas kontynuacji leczenia walproinianem. Poradnik powinien zostać przekazany pacjentce.

PRAC dokonał również przeglądu corocznego formularza potwierdzającego znajomość zagrożeń, który powinien być wykorzystywany i dokumentowany przy rozpoczęciu leczenia i podczas każdego corocznego przeglądu leczenia walproinianem przez specjalistę.

Biorąc pod uwagę całość dowodów oraz obszary, w których informacje są ograniczone, PRAC zwrócił się o zastosowanie kilku środków w celu dodatkowego opisanie zagrożeń, zwiększenia świadomości zagrożeń, ograniczenia stosowania i oceny skuteczności obecnie proponowanych środków. Trwające obecnie badanie wykorzystania leku (DUS) powinno zostać dostosowane i kontynuowane w celu oceny skuteczności zaktualizowanych środków mających na celu ograniczenie ryzyka, w tym warunków programu zapobiegania ciąży, oraz dalszego opisanie wzorców przepisywania walproinianu. Należy przeprowadzić ankietę wśród personelu medycznego w celu oceny jego wiedzy i zachowań w odniesieniu do ograniczeń w nowych drukach informacyjnych oraz sprawdzenia, czy przekazany został bezpośredni komunikat dla lekarzy (DHPC) i materiały edukacyjne, oraz inną ankietę wśród pacjentów w celu oceny otrzymania materiałów edukacyjnych. Należy przeprowadzić badanie porejestacyjne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania (PASS), najlepiej z wykorzystaniem danych z istniejących rejestrów, w celu dalszego opisanie zespołu wad wrodzonych związanego z wewnątrzplodową ekspozycją na leki przeciwdrgawkowe (ang. foetal anticonvulsant syndrome) u dzieci poddanych ekspozycji na walproinian *in utero* w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Ponadto zalecane jest przeprowadzenie retrospektywnego badania obserwacyjnego w ramach poszerzania wiedzy na temat związku między ekspozycją ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych układu nerwowego, w tym autyzmu, u potomstwa. Dodatkowo przeprowadzone zostanie badanie obserwacyjne w celu oceny i określenia najlepszej praktyki przerywania leczenia walproinianem i zamiany na inne leczenie.

Podmioty odpowiedzialne zdecydowanie zachęca się do współpracy w zakresie żądanych środków i do wykonania wspólnych badań.

Pacjenci i członkowie rodziny, z którymi się konsultowano, wnioskowali o wprowadzenie wizualnego przypomnienia na opakowaniu zewnętrznym z ostrzeżeniem dla kobiet na temat szkodliwego wpływu na nienarodzone dziecko oraz poradą dotyczącą stosowania skutecznej antykoncepcji. PRAC zgodził się, że takie wizualne przypomnienie na kartoniku zewnętrznym jest istotne, aby ostrzegać pacjentki o ryzyku oraz przypominać o skonsultowaniu się z lekarzem, i zażądał dodania wizualnego przypomnienia na opakowaniu zewnętrznym. Poza tekstem w ramce może ono także obejmować symbol/piktogram ze szczegółowymi informacjami dostosowanymi na poziomie krajowym.

Biorąc pod uwagę kwestie bezpieczeństwa i cały zbiór warunków w celu ograniczenia ryzyka służących do zminimalizowania ekspozycji w czasie ciąży, od wszystkich podmiotów odpowiedzialnych wymaga się posiadania planu zarządzania ryzykiem.

Produkty lecznicze nadal będą umieszczone na wykazie produktów poddawanych dodatkowemu monitorowaniu.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu.
- PRAC wziął pod uwagę całość danych przedstawionych dla walproinianu i substancji pokrewnych w odniesieniu do ryzyka działania teratogennego i wpływu na rozwój układu nerwowego, zastosowania w praktyce klinicznej i skuteczności obowiązujących środków mających na celu ograniczenie ryzyka. Obejmowały one odpowiedzi przedstawione przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz ustalenia naukowych grup doradczych z dziedziny neurologii i psychiatrii. Ponadto PRAC wziął pod uwagę opinie organizacji pacjentów, pacjentów, rodzin i opiekunów oraz opinie personelu medycznego z wysłuchania publicznego i zorganizowanego w tym celu spotkania.
- PRAC potwierdził znane ryzyko ekspozycji na walproinian i substancje pokrewne w macicy, z którym wiąże się zwiększone ryzyko zaburzeń rozwoju i wad wrodzonych u potomstwa. Nie stwierdzono nowych istotnych informacji w odniesieniu do tego ryzyka.
- PRAC stwierdził, że obowiązujące środki mające na celu ograniczenie ryzyka nie były wystarczająco skuteczne dla uniknięcia niezamierzonej ekspozycji na walproinian i substancje pokrewne *in utero* we wszystkich wskazaniach.
- PRAC uznał, że środki mające na celu ograniczenie ryzyka dla produktów leczniczych zawierających walproinian lub substancje pokrewne należy wzmocnić poprzez przeciwwskazania we wszystkich wskazaniach (padaczka, zaburzenia dwubiegunowe i profilaktyka migreny) u kobiet/dziewcząt zdolnych do posiadania potomstwa, jeżeli nie są spełnione warunki programu zapobiegania ciąży.
- PRAC stwierdził, że program zapobiegania ciąży powinien uwzględniać fakt, że jeżeli kobieta stosująca lek we wskazaniu przeciw padaczce planuje ciążę, wówczas specjalista z doświadczeniem w leczeniu padaczki musi dokonać ponownej oceny terapii walproinianem i rozważyć alternatywne opcje leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie przed poczęciem i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji. Jeżeli zmiana leczenia jest niemożliwa, kobieta powinna uzyskać dodatkowe porady dotyczące ryzyka związanego z walproinianem dla nienarodzonego dziecka, pomagające jej w podjęciu świadomej decyzji na temat planowania rodziny.
- PRAC stwierdził, że te produkty lecznicze stosowane w leczeniu padaczki są przeciwwskazane w ciąży, o ile istnieje odpowiednia alternatywna opcja leczenia. W przypadku stosowania w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych i profilaktyce migreny stosowanie tych produktów w ciąży jest przeciwwskazane.
- Ponadto PRAC zalecił wprowadzenie innych zmian w drukach informacyjnych, takich jak ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i aktualizacji informacji na temat zagrożeń związanych z ekspozycją w czasie ciąży, w celu lepszego poinformowania lekarzy i pacjentów.
- PRAC stwierdził też, że zaistniała konieczność aktualizacji materiałów edukacyjnych w celu pełnego poinformowania pacjentów i personelu medycznego o zagrożeniu dla nienarodzonego dziecka w przypadku ekspozycji na walproinian *in utero* oraz wprowadzenia pewnych dodatkowych środków mających na celu ograniczenie ryzyka, takich jak wizualne

przypomnienie na opakowaniu zewnętrznym, karta pacjenta czy formularz potwierdzenia w celu zwiększenia świadomości co do zagrożeń i konieczności stosowania antykoncepcji. PRAC zalecił też przeprowadzenie badań porejestracyjnych w celu oceny skuteczności środków mających na celu ograniczenie ryzyka. Ustalono podstawowe elementy bezpośredniego komunikatu dla lekarzy, wraz z harmonogramem jego dystrybucji.

- PRAC przeanalizował także dostępne dowody naukowe na temat ryzyka wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju układu nerwowego u potomstwa po ekspozycji ojca oraz ryzyko wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju układu nerwowego u potomstwa trzeciej generacji i stwierdził, że wnioski można wyciągnąć dopiero po przeprowadzeniu dodatkowych badań. PRAC zwrócił się o przeprowadzenie badań porejestracyjnych.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych warunków dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych poprawek w drukach informacyjnych i środków mających na celu ograniczenie ryzyka.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu.

Opinia CMDh

Po analizie zalecenia PRAC CMDh zgadza się z ogółem wniosków PRAC i podstaw do wydanego zalecenia.

Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh potwierdza otrzymanie korespondencji od podmiotu odpowiedzialnego (Laboratoires Aguettant, Francja) dla produktów leczniczych zawierających preparaty walproinianu do wstrzykiwań (dożylnych) z żądaniem dodatkowych wyjaśnień celem wdrożenia działań w zakresie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii i środków mających na celu ograniczenie ryzyka przyjętych przez PRAC dla tych preparatów dożylnych przeznaczonych do tymczasowego leczenia padaczki, kiedy niemożliwe jest podawanie leków drogą doustną.

Podmiot odpowiedzialny zwraca się do CMDh o uszczegółowienie wdrażania ustaleń PRAC dla postaci do wstrzykiwań poprzez dodatkowe rozróżnienie rozważanych rutynowych/dodatkowych działań mających na celu ograniczenie ryzyka dla produktów nieprzeznaczonych do wstrzykiwań oraz dotyczących także produktów do wstrzykiwań.

CMDh wyjaśnił w związku z tym, że zmiany w drukach informacyjnych oraz inne rutynowe środki służące do poinformowania o ryzyku dla płodu w przypadku stosowania walproinianu w okresie ciąży dla wszystkich lekarzy i pacjentów dotyczą wszystkich produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pokrewne, niezależnie od drogi podania. Ponadto powinien obowiązywać plan zarządzania ryzykiem dla wszystkich produktów.

W przypadku poniższych środków mających na celu ograniczenie ryzyka CMDh wyjaśnił, że:

Odnosnie do wizualnego przypomnienia na opakowaniu zewnętrznym uważa się, że zasadnicze znaczenie ma przypominanie lekarzom, że walproinianu nie należy podawać kobietom zdolnym do posiadania potomstwa, które nie spełniają wymagań planu zapobiegania ciąży, ani pacjentkom w ciąży, inicjując w ten sposób rozmowę z pacjentką na temat ryzyka związanego z walproinianem. Może to być szczególnie istotne, ponieważ oczekuje się, że lekarze przepisujący preparaty dożylnie walproinianu będą osobami innymi niż lekarze zwyczajowo przepisujący lek, do których skierowane są wdrażane dodatkowo środki mające na celu ograniczenie ryzyka. Wizualne przypomnienie uznaje się za istotne i konieczne do wdrożenia na opakowaniu zewnętrznym każdego preparatu walproinianu, niezależnie od rodzaju opakowania tego leku.

Co do materiałów edukacyjnych (np. poradnik dla personelu medycznego i poradnik dla pacjentów) uznaje się je także za istotne dla postaci do wstrzykiwań zawierających walproinian i substancje pokrewne i w związku z tym należy je wprowadzić. Poradnik dla personelu medycznego w istocie będzie zawierał przypomnienie dla lekarzy dotyczące warunków stosowania walproinianu (np. plan zapobiegania ciąży) oraz konieczności omówienia zagrożeń z pacjentką i sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży. Dodatkowo, z uwagi na to, że dożylnie preparaty walproinianu prawdopodobnie będą podawane przez lekarzy innych niż lekarze prowadzący, dostępność poradnika dla personelu medycznego w odniesieniu do tych produktów ma zasadnicze znaczenie i dlatego taki poradnik zostanie przekazany także lekarzom przepisującym preparaty dożylnie z produktami zawierającymi walproinian. W przypadku pacjentek mogą występować sytuacje, gdy leczenie walproinianem rozpoczyna się od preparatu dożylnego (przed zmianą na leczenie doustne). Za podstawową kwestię uważa się wczesne przekazanie pełnych informacji na temat zagrożeń związanych z walproinianem.

Co do obiegu bezpośredniego komunikatu dla lekarzy (DHPC) wszystkie podmioty odpowiedzialne zachęca się do współpracy w celu opracowania i rozprowadzania jednego DHPC w każdym państwie członkowskim i w rozpowszechnianiu informacji wymagany jest udział wszystkich podmiotów odpowiedzialnych wprowadzających do obrotu produkty zawierające walproinian i substancje

pokrewne, niezależnie od drogi podania ich produktów leczniczych. Informacje na temat zagrożeń i nowych przeciwwskazań oraz innych środków mających na celu ograniczenie ryzyka przekazywane poprzez DHPC dotyczą wszystkich preparatów.

Odnosnie do karty pacjenta CMDh wyjaśnia, że informacje mają służyć jako przypomnienie w przypadku długotrwałego stosowania walproinianu. Z uwagi na to, że preparaty do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do krótkotrwałego stosowania, najprawdopodobniej karta pacjenta będzie miała ograniczoną wartość. Ponadto taka karta pacjenta powinna być dołączona do opakowania leków zawierających walproinian i substancje pokrewne i ma służyć jako dodatkowe przypomnienie podczas wydawania. W przypadku pacjentów, u których leczenie rozpoczyna się od dożylnych preparatów walproinianu, a następnie jest zmieniane na postacie doustne walproinianu, karta pacjenta zostanie ujawniona w momencie wydawania doustnych produktów zawierających walproinian. Z tego powodu uważa się, że dla produktów do wstrzykiwań zawierających walproinian i substancje pokrewne karta pacjenta nie jest wymagana.

Coroczny formularz potwierdzający znajomość zagrożeń dla produktów zawierających walproinian i substancje pokrewne do wstrzykiwań ma działać jako okresowe przypomnienie i potwierdzenie znajomości zagrożeń związanych z walproinianem dla kobiet zdolnych do posiadania potomstwa. Z uwagi na to, że postacie do wstrzykiwań są przeznaczone do krótkotrwałego stosowania, coroczny formularz potwierdzający znajomość zagrożeń nie jest uznawany za istotny, a więc nie ma w tym przypadku zastosowania. Z uwagi na to, że leczenie pacjentek zostanie ostatecznie zmienione na postać walproinianu nieprzeznaczoną do wstrzykiwań, uznaje się, że coroczny przegląd będzie prowadzony w ramach środków mających na celu ograniczenie ryzyka zalecanych dla leczenia doustnego i zostanie wówczas wykorzystany coroczny formularz potwierdzający znajomość zagrożeń. W związku z tym dla preparatów do wstrzykiwań nie jest wymagany coroczny formularz potwierdzający znajomość zagrożeń.

Co do innych działań z zakresu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii i badań wymaganych w celu dodatkowego przeanalizowania potencjalnych zagrożeń związanych z produktami zawierającymi walproinian i substancje pokrewne oraz oceny skuteczności środków mających na celu ograniczenie ryzyka CMDh wyjaśnił, że badania te nie będą dotyczyły produktów do wstrzykiwań, ponieważ informacje, które można zgromadzić dla tych produktów, są ograniczone i prawdopodobnie mają niewielkie znaczenie wobec krótkiego czasu stosowania, często w sytuacjach nagłych i tylko w przypadkach, gdy nie mogą być podawane produkty doustne. Z tego powodu zaadaptowane badanie PASS dotyczące wykorzystania leku, dwie ankiety dla personelu medycznego i pacjentów, badanie PASS z rejestrów w celu scharakteryzowania zespołu wad wrodzonych związanego z wewnątrzplodową ekspozycją na leki przeciwdrgawkowe u dzieci poddanych ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe *in utero*, retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące związku między ekspozycją ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju układu nerwowego, w tym autyzmu, u potomstwa oraz badanie obserwacyjne w celu oceny i określenia najlepszej praktyki dotyczącej przerwania stosowania leczenia walproinianem i zmiany na inne leczenie nie dotyczą preparatów do wstrzykiwań.

Wnioski ogólne

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druków informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CMDh zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu.