

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

La 8 martie 2017, Franța a declanșat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare privind eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscului asupra raportului beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin substanțe asociate cu valproat și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru aceste medicamente trebuie menținută (menținute), modificată (modificate), suspendată (suspendate) sau revocată (revocate).

PRAC a adoptat o recomandare la 8 februarie 2018, aceasta fiind ulterior analizată de CMD(h) în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Pe durata consultărilor din cadrul procedurii PRAC, au apărut o serie de îngrijorări suplimentare, în afară de efectele nocive fetale cunoscute și documentate asociate expunerii *in utero*. Au fost discutate impactul potențial al utilizării de valproat de către partenerul de sex masculin, efectul potențial la descendenții de a treia generație și efectele potențiale la nivelul mitocondriilor (toxicitate mitocondrială).

În ceea ce privește expunerea asociată lichidului seminal, s-a estimat aria de sub curbă (ASC) în funcție de timp corespunzătoare valproat în cazul unei femei în urma expunerii vaginale la valproat prin lichid seminal provenit de la un bărbat tratat cu valproat. Valoarea obținută a fost de peste 25.000 de ori mai mică decât cea a ASC în cazul unei femei tratate oral cu o doză egală (doză orală unică de 500 mg). Se poate concluziona că este extrem de puțin probabil ca utilizarea de valproat de către un pacient de sex masculin să provoace apariția unor reacții adverse embrionare/fetale asociate acestei căi. PRAC a solicitat derularea unui studiu observațional retrospectiv care să permită caracterizarea suplimentară a acestui risc teoretic.

Modificările genetice pot fi clasificate în mutații genice și aberații cromozomiale. Teoretic, pare posibil ca mutațiile genice la nivelul celulelor spermatozoare să fie transmise descendentului. Testele pentru depistarea mutațiilor genice au fost însă negative. Prin urmare, este improbabil să survină acest tip de transmitere în cazul valproat. În consecință, recomandarea PRAC este aceea că, pentru investigarea acestei ipoteze, se pot derula alte teste (de exemplu, testul limfomului murin *in vitro*). Câteva teste pentru depistarea leziunilor cromozomiale au avut rezultate pozitive. Se anticipează că afectarea cromozomială severă va duce la apoptoza celulelor spermatozoare / scăderea fertilității și nu la transmiterea mutațiilor către descendent. Nu se cunoaște dacă afectarea cromozomială ușoară se poate transmite la descendent. PRAC recomandă efectuarea unor investigații suplimentare.

Mecanismul epigenetic se referă la posibilitatea ca modificări ale expresiei genice la nivelul gameților să fie transmise expresiei genice embrionare (de exemplu de către modificări ale ADN-metilării). În teorie, această consecință este posibilă în urma modificărilor expresiei genice la nivelul celulelor spermatozoare ale bărbaților adulți sau a modificărilor celulelor germinale aflate în dezvoltare ale embrionului. Într-un experiment s-a demonstrat că o modificare a expresiei genice (la nivelul unei gene) la șoareci masculi adulți după expunerea la un inhibitor de histonedeacetilaze (HDAC) (altul decât valproat) a fost de asemenea observată la puii acestora (Jia et al, 2015)<sup>1</sup>, așa

---

<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 U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

că, în principiu, este posibilă. În cadrul unui experiment efectuat asupra mai multor generații de șoareci s-a demonstrat că administrarea de valproat în timpul gestației (ziua 10) a determinat simptomatologie de tip autist și amplificarea expresiei mai multor proteine la nivel cerebral la puii de a treia generație. Același lucru nu s-a demonstrat în privința efectelor teratogene, întrucât malformațiile observate la puii din prima generație nu a fost depistate la cei din a doua și a treia generație (Choi et al, 2016)<sup>2</sup>. În pofida limitărilor, studiul sugerează că a existat, într-o anumită măsură, un efect manifestat la nivelul mai multor generații. PRAC consideră că sunt necesare mai multe studii pentru a evalua dacă este într-adevăr posibil ca valproat să inducă modificări ale expresiei genice manifestate la descendenții din generații diferite și care sunt tipurile efectelor provocate.

Mai mult, într-o recenzie a literaturii de specialitate referitoare la efectele mitocondriale, s-au descris reacții adverse cunoscute, cum ar fi toxicitatea hepatică, sindrom similar sindromului Reye, pancreatită și deficit imun (leucopenie). Nu există dovezi nete conform cărora disfuncția mitocondrială provocată de valproat se asociază cu apariția autismului. În opinia PRAC, datele disponibile în momentul de față nu impun cercetări suplimentare în ceea ce privește asocierea potențială dintre disfuncția mitocondrială și autism.

Evaluarea europeană anterioară (2014)<sup>3</sup> a recomandat mai multe măsuri educaționale adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății. Cu toate acestea, așa cum arată datele evaluate în cadrul acestei proceduri, rata de penetrare a măsurilor educaționale la nivelul publicului-țintă a fost nesatisfăcătoare, având un impact nesemnificativ asupra obiceiurilor de prescriere.

Datele provenite din studiul privind utilizarea medicamentelor aflat în derulare, dar și alte date (sondaje, sondaje naționale, dovezi incidentale etc.) evaluate în sesizarea de față indică faptul că valproat este utilizat în continuare de o proporție semnificativă de femei aflate la vârsta fertilă în state membre diferite pentru tratamentul epilepsiei și tulburării bipolare.

La solicitarea PRAC s-a organizat o consultare amplă pentru a aduce laolaltă toate informațiile de ultimă oră din domeniul științific și clinic prin implicarea a două grupuri științifice (neurologie și psihiatrie) și pentru a colecta informații furnizate de profesioniști din domeniul sănătății, de femei tratate, dar și de familiile acestora, de organizațiile de pacienți (audieri publice, întâlniri ale factorilor de decizie) care fac eforturi pentru a caracteriza mai bine și a crește nivelul de conștientizare a riscului de efecte nocive fetale asociat utilizării valproat în timpul sarcinii. În urma acestor consultări a fost evident că specialiștii cunosc riscurile discutate, fără ca informația să ajungă însă la pacienți în mod corespunzător, oportun și eficient.

În afara acestor măsuri de creștere a nivelului de conștientizare asupra riscurilor asociate tratamentului cu valproat, în urma consultărilor cu experți din domenii diferite au rezultat recomandări clare de restricționare a utilizării valproat. De asemenea, consultările au permis furnizarea de experiență din practica clinică privind conduita în cazul femeilor care doresc să rămână gravide sau care sunt gravide. Mai precis, profesioniștii din domeniul sănătății au furnizat experiența asociată întreruperii utilizării de valproat sau trecerii la alt tratament. Pentru a obține cât mai multe informații solide privind trecerea la alt tratament și întreruperea tratamentului cu

---

<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.* 2016 Nov 7;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)

valproat, PRAC a solicitat efectuarea unui studiu observațional în vederea identificării și evaluării celor mai bune practici pentru schimbarea tratamentului cu valproat în practica clinică.

În ceea ce privește planificarea sarcinilor/familială în epilepsie, PRAC a evidențiat de asemenea că specialistul cu experiență în tratamentul epilepsiei trebuie să reevalueze tratamentul cu valproat și să aibă în vedere alte opțiuni terapeutice. Trebuie să se facă toate eforturile pentru a se trece la alternativa terapeutică adecvată înainte de momentul concepției și înainte de întreruperea utilizării metodei de contracepție. Dacă nu este posibilă trecerea la o alternativă terapeutică, femeia trebuie sfătuită cu privire la riscurile asociate utilizării de valproat pentru făt, pentru ca aceasta să dețină toate informațiile necesare atunci când decide în privința planificării familiale.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a recomandat introducerea unor modificări la informațiile referitoare la produs, mai ales pentru a contraindica utilizarea la femeile aflate la vârsta fertilă care nu respectă condițiile unui program de prevenire a sarcinii, și comunicarea directă cu profesioniștii din domeniul sănătății. Un program de prevenire a sarcinii va fi pus în aplicare în mod corespunzător pentru a preveni expunerea la valproat în timpul sarcinii, având în vedere riscul semnificativ de efecte dăunătoare pe toată durata vieții. Măsurile educaționale sunt necesare pentru a asigura că profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sunt informați cu privire la riscurile asociate cu valproat la gravide și femeile aflate la vârsta fertilă și la măsurile necesare pentru a reduce la minimum riscul de expunere la valproat în timpul sarcinii. PRAC insistă ca o variantă unică a materialelor educaționale să fie difuzată în fiecare stat membru, după caz. Deținătorii autorizației de punere pe piață sunt încurajați să colaboreze și să țină legătura cu autoritățile naționale competente pentru a facilita difuzarea materialului educațional stabilit.

PRAC a recomandat îmbunătățirea unui ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru a asigura faptul că toți medicii prescriptori de valproat cunosc riscurile asociate utilizării acestuia la fete, femei aflate la vârsta fertilă și gravide și a solicitat ca pacienții să fie de asemenea informați în mod corespunzător cu privire la aceste riscuri. Acest ghid va explica programul de prevenire a sarcinii și condițiile care trebuie îndeplinite înainte de inițierea tratamentului cu valproat. Trebuie incluse reevaluarea cel puțin anuală a necesității utilizării tratamentului cu valproat și cântărirea alternativelor terapeutice în cazul fetelor la care a survenit menstruația și femeilor aflate la vârsta fertilă. În plus, ghidul trebuie să familiarizeze medicii prescriptori cu principalele acțiuni cu rol de diminuare a riscurilor asociate cu utilizarea de valproat la fetele și femeile tratate prin utilizarea ghidului pacientului și a formularului privind cunoașterea riscului. Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să includă recomandarea de a informa părinții fetelor tratate cu valproat cu privire la necesitatea de a lua legătura cu medicul specialist după instalarea menstruației, informații privind necesitatea schimbării tratamentului atunci când se are în vedere obținerea unei sarcini, asupra necesității de a parcurge formularul privind cunoașterea riscului și cardul pacientului, cel puțin o dată pe an.

PRAC a recomandat furnizarea unui card pentru pacient în toate statele membre și pentru toți pacienții tratați cu valproat. Informațiile din cardul pentru pacient trebuie să aibă un conținut succint și concis cu privire la eficacitatea produsului, însă și la efectele nocive fetale în cazul utilizării în timpul sarcinii. Trebuie incluse mențiunea privind utilizarea continuă a unei metode eficiente de contracepție pe toată durata tratamentului, dar și un avertisment privind necesitatea reevaluării anuale. Se vor include și recomandări privind utilizarea continuă a tratamentului, dar și necesitatea de a contacta medicul în cazul în care se dorește sau suspectează sarcina. Acest card pentru pacient trebuie atașat cutiei exterioare de ambalaj, pentru a încuraja inițierea discuției dintre farmacist și pacient la momentul eliberării medicamentului din farmacie.

PRAC a recomandat conceperea și îmbunătățirea ghidului pentru pacient adresat fetelor, adolescentelor și femeilor cărora li se prescrie tratamentul cu valproat. Ghidul pentru pacient trebuie să furnizeze informații complete privind riscurile fetale asociate expunerii *in utero* la

valproat și la substanțe asociate, detalii privind programul de prevenire a sarcinii pentru a evita expunerea la valproat pe durata sarcinii și acțiunile necesare în cazul sarcinii sau al intenției de a rămâne gravidă. Pentru a asigura informațiile adecvate, acesta trebuie individualizat în funcție de diferite situații cu care se confruntă o femeie pe durata vieții și de vârstă: momentul prescrierii inițiale, femeii care continuă tratamentul cu valproat și care nu încearcă să rămână gravide, femeii aflate la vârsta fertilă care continuă tratamentul cu valproat și care intenționează să rămână gravide, femeii gravide (sarcini neplanificate) și care continuă tratamentul cu valproat. Acest ghid trebuie înmănat pacientelor.

PRAC a analizat de asemenea formularul anual privind cunoașterea riscului care trebuie utilizat și documentat la inițierea tratamentului și în timpul fiecărei evaluări anuale a tratamentului cu valproat de către un specialist.

Ținând cont de toate dovezile, dar și domeniile în care informațiile sunt limitate, PRAC a solicitat o serie de măsuri care să permită obținerea unei caracterizări suplimentare a riscurilor, creșterea nivelului de conștientizare a acestora, restricționarea utilizării și determinarea eficacității măsurilor propuse în momentul de față. Studiul privind utilizarea medicamentelor aflat în prezent în derulare trebuie adaptat și continuat pentru a evalua eficacitatea măsurilor actualizate de reducere la minimum a riscului, inclusiv condițiile programului de prevenire a sarcinii, și pentru a descrie mai amănunțit tiparele de prescriere a valproat. Trebuie să se efectueze un sondaj efectuat în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a le evalua nivelul de cunoaștere și atitudinea în ceea ce privește noile restricții incluse în informațiile referitoare la produs și dacă au primit comunicarea directă și materialele educaționale adresate profesioniștilor din domeniul sănătății și un alt sondaj în rândul pacienților pentru a evalua primirea materialelor educaționale. Un studiu privind siguranța post-autorizare (SSPA) bazat pe date provenite de preferat din registrele existente trebuie derulat pentru a descrie suplimentar malformațiile congenitale fetale la copiii expuși la valproat *in utero* comparativ cu alte medicamente anti-epileptice. În afară de eforturile de a acumula mai multe cunoștințe în ceea ce privește asocierea dintre expunerea paternă la valproat și riscul de anomalii congenitale și tulburări ale dezvoltării neurologice, inclusiv autism la descendenți, se recomandă efectuarea unui studiu retrospectiv observațional. În plus, se va efectua un studiu observațional pentru a evalua și identifica cele mai bune practici pentru întreruperea și schimbarea tratamentului cu valproat.

Deținătorii autorizației de punere pe piață sunt încurajați cu tărie să colaboreze în ceea ce privește măsurile solicitate și derularea studiilor comune.

Printre solicitările din partea pacienților și membrilor familiei care au fost consultați, s-a numărat includerea unui element vizual de reamintire pe cutia exterioară de ambalaj care să avertizeze femeile în ceea ce privește efectele dăunătoare fetale și de asemenea să le încurajeze să utilizeze măsuri eficiente de contracepție. PRAC a fost de acord că prezența unui asemenea element vizual pe cutia exterioară de ambalaj este importantă pentru a atrage atenția pacientei cu privire la riscuri și la necesitatea adresării către medic și a solicitat includerea unui asemenea element pe această cutie. În afară de textul inclus într-o casetă, se poate adăuga și un simbol/pictogramă, detaliile urmând să fie adaptate la nivel național.

Având în vedere problemele de siguranță discutate și setul complet de condiții privind reducerea la minimum a riscului menite să minimizeze expunerea în timpul sarcinii, toți deținătorii autorizației de punere pe piață trebuie să pună în aplicare un plan de gestionare a riscurilor.

Medicamentele vor continua să fie incluse în lista cu produse pentru monitorizare suplimentară.

## **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât,

- Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamente care conțin substanțe asociate cu valproat.
- PRAC a analizat setul complet de date depuse pentru valproat și substanțele asociate din punct de vedere al riscurilor teratogene și de dezvoltare neurologică, utilizarea în practica clinică și eficacitatea măsurilor deja puse în aplicare cu rol de reducere la minimum a riscului. Aceasta a inclus răspunsurile depuse de către deținătorii autorizației de punere pe piață în scris, dar și rezultatele primite din partea grupurilor consultative științifice cu profil neurologic și psihiatric. În plus, PRAC a analizat opiniile organizațiilor de pacienți, pacienților, familiilor și îngrijitorilor și părerile profesioniștilor din domeniul sănătății în cadrul unei audieri publice și unei întâlniri specifice.
- PRAC a confirmat riscul cunoscut de expunere intra-uterină la valproat și substanțele asociate, asociate cu un risc crescut tulburări ale dezvoltării și anomalii congenitale la descendenți. Nu s-au identificat noi informații semnificative în ceea ce privește acest risc.
- PRAC a concluzionat că măsurile actuale de reducere la minimum a riscului au fost ineficiente în prevenirea expunerii neintenționate *in utero* la valproat și la substanțele asociate, în toate indicațiile terapeutice.
- PRAC a concluzionat că măsurile de reducere la minimum a riscului pentru medicamentele care conțin valproat sau substanțe asociate trebuie consolidate prin adăugarea unor contraindicații în toate indicațiile (epilepsie, tulburări bipolare și profilaxia migrenei) la femeii/fete aflate la vârsta fertilă cu excepția situațiilor în care se respectă condițiile programului de prevenire a sarcinii.
- PRAC a considerat că programul de prevenire a sarcinii trebuie să reflecte faptul că în cazul utilizării în tratamentul epilepsiei, în cazul în care o femeie rămâne gravidă, un specialist cu experiență în tratamentul acestei afecțiuni trebuie să reevalueze tratamentul cu valproat și să ia în calcul alternative terapeutice. Trebuie să se facă toate eforturile pentru a se trece la alternativa terapeutică adecvată înainte de momentul concepției și înainte de întreruperea utilizării metodei de contracepție. Dacă nu este posibilă trecerea la o alternativă terapeutică, femeia trebuie sfătuită cu privire la riscurile asociate utilizării de valproat pentru făt, pentru ca aceasta să dețină toate informațiile necesare atunci când decide în privința planificării familiale.
- În ceea ce privește utilizarea în tratamentul epilepsiei la gravide, PRAC a concluzionat că aceste medicamente sunt contraindicate cu excepția cazurilor în care nu există opțiuni terapeutice alternative adecvate. În ceea ce privește utilizarea pentru tratamentul tulburărilor bipolare și profilaxia migrenei, aceste medicamente sunt contraindicate în sarcină.
- În plus, PRAC a recomandat alte modificări în conținutul informațiilor referitoare la produs cum ar fi atenționări și precauții pentru utilizare și informații actualizate privind riscurile asociate cu expunerea în timpul sarcinii pentru a informa cât mai bine profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții.
- PRAC a concluzionat de asemenea că este necesară actualizarea materialelor educaționale care au scopul de a oferi informații complete pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la riscurile fetale asociate expunerii *in utero* la valproat și punerea în aplicare a unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, cum ar fi un

element vizual de reamintire pe cutia exterioară, un card pentru pacient și un formular de cunoaștere pentru a spori nivelul de conștientizare asupra riscurilor și necesitatea utilizării metodelor contraceptive. PRAC a recomandat efectuarea unor studii post-autorizare pentru a determina eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor. Au fost aprobate elementele cheie pentru comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planificarea temporală a distribuției.

- PRAC a analizat de asemenea dovezile științifice disponibile privind riscul de malformații și tulburări ale dezvoltării neurologice la descendenți după expunerea paternă, riscul de malformații și tulburări ale dezvoltării neurologice la descendenții de a treia generație și a considerat că sunt necesare studii suplimentare înainte de formularea unor concluzii. PRAC a solicitat derularea unor studii post-autorizare.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanțe asociate cu valproat rămâne favorabil, sub rezerva condițiilor convenite pentru autorizațiile de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite aduse informațiilor referitoare la produs și de celelalte măsuri de reducere la minimum a riscului.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin substanțe asociate cu valproat.

## **Poziția CMD(h)**

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMD(h) a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### ***Explicația detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC***

CMD(h) confirmă corespondența primită din partea unui deținător al autorizației de punere pe piață (Laboratoires Aguettant, Franța) pentru medicamente care conțin formulări injectabile de valproat (intravenos; IV) și solicitarea unui nivel mai mare de precizie pentru punerea în aplicare a activităților de farmacovigilență și a măsurilor de reducere la minimum a riscului adoptate de către PRAC pentru aceste formulări IV indicate pentru tratamentul temporar al epilepsiei atunci când nu este posibilă administrarea pe cale orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață solicită CMD(h) să elucideze punerea în aplicare a rezultatului obținut de PRAC pentru formulările injectabile prin diferențierea mai precisă a activităților de rutină/activităților suplimentare de reducere la minimum a riscului care trebuie avute în vedere pentru produsele cu administrare pe altă cale, diferită de cea injectabilă, și cele care sunt aplicabile formulărilor injectabile.

De aceea, CMD(h) a precizat că modificările aduse informațiilor referitoare la produs și celelalte măsuri de rutină cu rol de a oferi informații cu privire la riscul fetal existent atunci când tratamentul cu valproat este administrat în sarcină tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților sunt aplicabile tuturor medicamentelor care conțin valproat și substanțe asociate, indiferent de calea de administrare. În plus, trebuie să existe un plan de gestionare a riscurilor pentru toate medicamentele.

Pentru următoarele măsuri de reducere la minimum a riscului, CMD(h) a clarificat faptul că:

În ceea ce privește elementul vizual de reamintire de pe cutia exterioară, s-a considerat că este esențial să se reamintească profesioniștilor din domeniul sănătății că valproat nu trebuie administrat femeilor aflate la vârstă fertilă care nu îndeplinesc condițiile programului de prevenire a sarcinii sau gravidelor, declanșând astfel o discuție cu privire la riscurile asociate utilizării de valproat la pacientele respective. Acest aspect poate fi extrem de important deoarece este de așteptat să existe diferențe între prescriptorii de formulări cu administrare IV de valproat și prescriptorii obișnuiți care reprezintă publicul-țintă pe durata punerii în aplicare a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului. Elementul vizual de reamintire este considerat important, fiind necesară aplicarea sa pe cutia exterioară de ambalaj a oricărei formulări sau forme de prezentare a valproat.

Și materialele educaționale (ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății și ghidul pentru pacient) sunt considerate relevante pentru formulările injectabile de medicamente care conțin valproat și substanțe asociate și, de aceea, trebuie puse în aplicare. Într-adevăr, ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății le va oferi un mesaj de reamintire cu privire la condițiile care se aplică administrării de valproat (de exemplu, un plan de prevenire a sarcinii), la necesitatea discuției cu pacienta referitoare la riscuri și a efectuării testelor de sarcină. În plus, deoarece cel mai probabil formulările IV de valproat vor fi administrate de alți profesioniști din domeniul sănătății decât medicii curanți, disponibilitatea unui ghid adresat acestora pentru aceste medicamente este esențială și, de aceea, ghidul va fi furnizat și prescriptorilor de medicamente cu formulări IV care conțin valproat. În cazul femeilor, pot exista contexte în care tratamentul cu valproat se inițiază cu formularea IV (înainte de externarea sub tratament oral cu valproat).

Comunicarea din timp a informațiilor complete cu privire la riscurile asociate valproat este considerată esențială.

În ceea ce privește diseminarea comunicării directe către profesioniștii din domeniul sănătății, toți deținătorii autorizației de punere pe piață sunt încurajați să colaboreze pentru a pregăti și distribui un singur material de comunicare directă în fiecare stat membru, tuturor celor care comercializează medicamente care conțin valproat și substanțe asociate solicitându-li-se difuzarea informațiilor, indiferent de calea de administrare a medicamentului/medicamentelor respectiv/e. Informațiile din comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății referitoare la riscurile și noile contraindicații și alte măsuri de reducere la minimum a riscului sunt aplicabile tuturor formulărilor.

În ceea ce privește cardul pentru pacient, CMD(h) precizează că informațiile au rolul de a funcționa ca mesaj de reamintire privind utilizarea pe termen lung a valproat. Deoarece formulările cu administrare injectabilă sunt indicate numai pentru utilizarea pe termen scurt, cel mai probabil relevanța cardului pentru pacient este limitată. În plus, acest card pentru pacient trebuie atașat cutiei de ambalaj a medicamentelor care conțin valproat și substanțe asociate și reprezintă un mesaj suplimentar de reamintire în timpul procedurii de eliberare a medicamentului. Pacienților în cazul cărora tratamentul este inițiat cu formulări IV de valproat și apoi se trece la formulări orale, cardul pentru pacient le va fi înmânat la momentul eliberării medicamentelor care conțin valproat cu administrare orală. Prin urmare, se consideră că acest card pentru pacient nu este necesar pentru formulările injectabile de valproat și substanțele asociate.

Formularul anual de cunoaștere a riscului pentru medicamentele care conțin valproat și substanțe asociate cu administrare injectabilă are rolul de a funcționa ca mesaj periodic de reamintire și de cunoaștere a riscurilor asociate utilizării valproat la femeile aflate la vârsta fertilă. Deoarece formulările cu administrare injectabilă sunt indicate pentru utilizarea în tratamentul pe termen scurt, acest formular anual de cunoaștere a riscului este considerat irelevant și, în consecință, neaplicabil. În cele din urmă, deoarece pacienții vor fi transferați în final la tratament cu o formă de administrare de alt tip decât cea injectabilă de valproat, se consideră că evaluarea anuală va fi efectuată drept componentă a măsurilor de reducere la minimum a riscului recomandate pentru tratamentul oral în cadrul cărora se va utiliza formularul anual de cunoaștere a riscului. Astfel, formularul anual de cunoaștere a riscului nu este necesar în cazul formulărilor cu administrare injectabilă.

În ceea ce privește celelalte activități de farmacovigilență și studiile necesare pentru investigarea suplimentară a riscurilor potențiale asociate medicamentelor care conțin valproat și substanțe asociate și pentru determinarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului, CMD(h) a precizat că aceste studii ar fi irelevante pentru medicamentele cu administrare injectabilă deoarece informațiile care ar putea fi colectate ar fi limitate și puțin probabil să fie semnificative, având în vedere durata scurtă a utilizării, care se efectuează frecvent în situații de urgență și numai când nu se poate recurge la formulările cu administrare orală. Prin urmare, studiul adaptat de siguranță în perioada postautorizare (PASS) privind utilizarea medicamentelor, cele două sondaje care au vizat profesioniștii din domeniul sănătății sau pacienții, studiul PASS pe baza registrelor în vederea caracterizării malformațiilor congenitale fetale la copiii expuși *in utero* la anti-epileptice, studiul observațional retrospectiv privind asocierea dintre expunerea paternă la valproat și riscul de malformații congenitale și tulburări ale dezvoltării neurologice, inclusiv autismul la descendenți, studiul observațional de evaluare și identificare a celor mai bune practici pentru întreruperea și schimbarea tratamentului cu valproat, nu sunt aplicabile formulărilor cu administrare injectabilă.

### ***Concluzie generală***

În consecință, CMD(h) consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin substanțe asociate cu valproat rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aduse informațiilor referitoare la produs și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CMD(h) recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin substanțe asociate cu valproat.