

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 8. marca 2017 Francúzsko začalo konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadalo výbor PRAC (Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík), aby posúdil vplyv obáv týkajúcich sa účinnosti opatrení na minimalizáciu rizík v súvislosti s pomerom prínosu a rizika liekov obsahujúcich látku príbuzné valproátu a aby vydal odporúčanie, či sa povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre tieto lieky má (majú) zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 8. februára 2018 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh (Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky) v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Počas konzultácií, ktoré PRAC viedol v tomto konaní, sa objavili okrem dobre známeho a zdokumentovaného poškodenia plodu počas expozície *in utero* ďalšie obavy. Diskutovalo sa o potenciálnom vplyve užívania valproátu otcom, potenciálnom vplyve na tretiu generáciu potomkov a potenciálnom vplyve na mitochondrie (mitochondriálna toxicita).

Pokiaľ ide o expozíciu prostredníctvom semennej tekutiny, uskutočnil sa odhad plochy pod krivkou (AUC) pre valproát u ženy po vaginálnej expozícii valproátu prostredníctvom semennej tekutiny muža liečeného valproátom. Výsledkom bola hodnota, ktorá bola viac než 25 000-krát nižšia než AUC u ženy liečenej perorálne adekvátnou dávkou (jedna perorálna dávka 500 mg). Je možné dospieť k záveru, že je mimoriadne nepravdepodobné, že by valproát užívaný pacientom mužského pohlavia mohol mať takouto cestou nepriaznivý vplyv na embryo/plod. Výbor PRAC požadoval vykonanie retrospektívnej pozorovacej štúdie, ktorá by ďalej charakterizovala toto teoretické riziko.

Genetické zmeny je možné rozdeliť na génové mutácie a chromozómové aberácie. Zdá sa, že je teoreticky možné, aby sa génové mutácie v spermiiach prenášali na potomstvo. Napriek tomu boli testy na génové mutácie negatívne. Preto nie je pri valproáte takýto typ prenosu pravdepodobný. Výbor PRAC preto odporúča vykonať iné testy (napr. skúšku na bunkách myšacích lymfómov *in vitro*), aby sa táto hypotéza ďalej preskúmala. Niekoľko testov na poškodenie chromozómov bolo pozitívnych. Očakáva sa, že vážne poškodenie chromozómov povedie k smrti spermii/zníženej fertilitate, a nie k prenosu mutácií na potomstvo. Nie je známe, či sa mierne poškodenie chromozómov môže prenášať na potomstvo. Výbor PRAC odporúčal ďalšie skúmanie.

Epigenetický mechanizmus odkazuje na možnosť, že zmeny v expresii génov v gamétach sa prenášajú do expresie génov v embryu (napríklad zmenami v metylácii DNA). Teoreticky je to možné zmenami expresie génov v spermiiach dospelých mužov alebo zmenami vo vyvíjajúcich sa zárodočných bunkách v embryu. V jednom experimente sa preukázalo, že zmena v expresii génu (jedného génu) u samčekov myši po expozícii inhibítora histón-deacetylázy (HDAC) (nie valproátu) bola pozorovaná aj u potomstva týchto myši (Jia et al, 2015)¹, takže je v princípe možná. V transgeneračnom experimente u myši sa preukázalo, že podávanie valproátu počas tehotenstva (10. deň) viedlo k symptómom podobným autizmu a zvýšenej expresii niekoľkých proteínov v mozgu až do tretej generácie potomstva. Toto nebolo vykazované pri teratogenických účinkoch, nakoľko malformácie v potomstve prvej generácie neboli pozorované v potomstve druhej a tretej generácie (Choi et al, 2016)². Napriek existencii

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. [Inhibícia HDAC prináša prospešné účinky u myši s Huntingtonovou chorobou prostredníctvom zmenenej DNA a metylácie histónov.] Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

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. [Transgeneračná dedičnosť

niekoľkých obmedzení, štúdia naznačuje, že došlo k istému transgeneračnému účinku. Výbor PRAC súhlasí, že je potrebný ďalší výskum, aby sa dalo posúdiť, či valproát naozaj môže vyvolať transgeneračné alterácie gébovej expresie u potomstva a typy následných účinkov.

Okrem toho, v prehľade literatúry týkajúcej sa vplyvov na mitochondrie boli opísané známe vedľajšie účinky, ako napríklad pečenevá toxicita, syndróm podobný Reyovmu syndrómu, pankreatitída a imunitná nedostatočnosť (leukopénia). Neexistuje žiaden jasný dôkaz o tom, že mitochondriálna dysfunkcia spôsobená valproátom je spojená s rozvojom autizmu. Výbor PRAC zastáva názor, že aktuálne dostupné údaje neopodstatňujú ďalšie skúmanie týkajúce sa potenciálneho spojenia medzi mitochondriálnou dysfunkciou a autizmom.

V predchádzajúcom európskom prehľade (2014)³ bolo odporúčaných niekoľko vzdelávacích opatrení pre pacientov a zdravotníckych odborníkov. Napriek tomu, ako je uvedené v údajoch posudzovaných v tomto konaní, vzdelávacie opatrenia sa k cieľovej skupine nedostali v uspokojivej miere, aby sa dosiahol významný vplyv na predpisovanie.

Údaje o používaní z prebiehajúcej spoločnej štúdie o používaní lieku, ako aj iné údaje (prieskumy, vnútroštátne prieskumy, neoficiálne dôkazy atď.), ktoré boli posudzované v aktuálnom postúpení veci, naznačujú, že valproát v rôznych členských štátoch stále v značnej miere užívajú ženy vo fertilnom veku (WCBP) pri indikáciách epilepsie a bipolárnej poruchy.

Na žiadosť výboru PRAC sa zrealizovala rozsiahla konzultácia, aby sa zhromaždili všetky najnovšie informácie, pokiaľ ide o vedecké a klinické znalosti, so zapojením dvoch vedeckých skupín (neurologie a psychiatrie) a aby sa zhromaždili informácie od zdravotníckych odborníkov, samotných pacientok, od ich rodín, od organizácií pacientov (verejné vypočutie, stretnutie zainteresovaných strán), ktoré bojujú za lepšiu charakterizáciu a zvyšovanie povedomia o riziku poškodenia plodu v prípade užívania valproátu počas tehotenstva. Z týchto konzultácií bolo jasné, že špecialisti sú si vedomí rizík, o ktorých sa diskutovalo, ale informácie sa k pacientom nedostávajú dostatočne včas a efektívne.

Okrem opatrení na zvyšovanie povedomia o rizikách valproátu priniesli rôzne odborné konzultácie jasné odporúčanie obmedziť používanie valproátu. Poskytli tiež skúsenosti z klinickej praxe, pokiaľ ide o liečbu žien, ktoré chceli otehotnieť alebo už sú tehotné. Zdravotnícki odborníci poskytli najmä skúsenosti týkajúce sa ukončenia podávania valproátu alebo prechodu na inú liečbu. Aby sa získali ďalšie rozsiahle informácie o prechode z liečby valproátom a ukončení liečby valproátom, výbor PRAC požadoval vykonanie pozorovacej štúdie zameranej na identifikáciu a zhodnotenie najlepších postupov pri prechode z valproátu na iný liek v klinickej praxi.

Pokiaľ ide o plánovanie tehotenstva/rodiny pri epilepsii, výbor PRAC tiež zdôraznil, že špecialista so skúsenosťami v oblasti liečby epilepsie musí prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť možnosti alternatívnej liečby. Je potrebné snažiť sa o prechod na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a pred ukončením antikoncepcie. Ak prechod na inú liečbu nie je možný, žena by mala byť ďalej poučená o rizikách valproátu pre nenarodené dieťa, čím sa podporí jej informované rozhodovanie týkajúce sa plánovania rodiny.

Vzhľadom na uvedené, výbor PRAC odporučil zmeny v informáciách o výrobku, hlavne kontraindikovať jeho používanie u žien vo fertilnom veku, ktoré nespĺňajú podmienky programu pre prevenciu tehotenstva, a poskytnutie informácií zdravotným odborníkom formou priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom (POZP). Vzhľadom na významné riziko celoživotného poškodenia spojeného s užívaním valproátu sa zodpovedajúcim spôsobom zavedie program pre prevenciu tehotenstva, aby sa

fenotypov podobných autizmu u myší vystavených kyseline valproovej počas tehotenstva.] 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

zabránilo expozícii valproátu počas tehotenstva. Aby sa zabezpečilo, že zdravotnícki odborníci a pacienti budú informovaní o rizikách spojených s valproátom u tehotných žien a žien vo fertilnom veku a o opatreniach potrebných na minimalizovanie rizika expozície valproátu v tehotenstve, potrebné sú vzdelávacie opatrenia. Výbor PRAC opakuje, že v každom členskom štáte sa bude podľa potreby šíriť jednotná verzia vzdelávacích materiálov. Držiteľom povolení na uvedenie na trh sa odporúča, aby spolupracovali s vnútroštátnymi kompetentnými orgánmi a aby boli s nimi v kontakte s cieľom umožniť šírenie dohodnutého vzdelávacieho materiálu.

Výbor PRAC odporúča zlepšiť príručku pre zdravotníckych odborníkov, aby sa zabezpečilo, že tí, čo predpisujú valproát, si budú vedomí rizík spojených s používaním tohto výrobku u dievčat, žien vo fertilnom veku a tehotných žien a požadoval, aby boli pacienti náležite informovaní aj o týchto rizikách. V príručke má byť vysvetlený program pre prevenciu tehotenstva a podmienky, ktoré sa majú splniť pred začatím liečby valproátom. Má obsahovať aspoň každoročné prehodnotenie potreby liečby valproátom a zváženie možností alternatívnej liečby u dievčat, ktoré už mali prvú menštruáciu a žien vo fertilnom veku. Príručka má okrem toho oboznamovať tých, ktorí liek predpisujú, s kľúčovými opatreniami na zmiernenie rizík spojených s používaním valproátu u exponovaných dievčat a žien prostredníctvom príručky pre pacientov a formulára potvrdzujúceho oboznámenie sa s rizikami. Príručka pre zdravotníckych odborníkov má obsahovať odporúčanie informovať rodičov mladých dievčat, ktoré užívajú valproát, o potrebe kontaktovať špecialistu po prvej menštruácii ich dcéry, informácie o potrebe prechodu na iný liek pri plánovaní tehotenstva, o potrebe prečítať si formulár potvrdzujúci oboznámenie sa s rizikami a kartu pacienta, a to aspoň raz ročne.

Výbor PRAC odporučil, aby karta pacienta bola dostupná vo všetkých členských štátoch pre všetkých pacientov, ktorí užívajú valproát. Informácie na karte pacienta o účinnosti výrobku, ale aj o poškodení hroziacom nenarodenému dieťaťu v prípade užívania počas tehotenstva, majú byť stručné a výstižné. Má obsahovať informácie o používaní účinnej antikoncepcie bez prerušenia počas celého obdobia liečby, ako aj upozornenie na každoročné opätovné posúdenie. Má obsahovať aj rady o neprerušovaní liečby aj o potrebe kontaktovať lekára v prípade plánovania tehotenstva alebo v prípade podozrenia na tehotenstvo. Táto karta má byť pripojená k vonkajšiemu obalu, aby pripomínala, že v čase vydávania lieku je potrebná diskusia medzi lekárnikom a pacientom.

Výbor PRAC odporučil, aby bola príručka pre malé dievčatá, dospelávajúce dievčatá a ženy, ktorým sa predpisuje valproát, ďalej rozpracovaná a vylepšená. Príručka pre pacienta má uvádzať komplexné informácie o rizikách hroziacich nenarodenému dieťaťu v dôsledku expozície valproátu a príbuzným látkam *in utero*, podrobnosti o programe pre prevenciu tehotenstva, aby sa zabránilo expozícii valproátu počas tehotenstva, ako aj požadované opatrenia súvisiace s tehotenstvom alebo zámerom otehotnieť. Aby sa poskytovali adekvátne informácie, majú byť prispôsobené rôznym situáciám počas života ženy a majú byť vhodné pre daný vek: prvý predpis, ženy pokračujúce v liečbe valproátom bez pokusov o otehotnenie, ženy vo fertilnom veku pokračujúce v liečbe valproátom a zvažujúce pokusy o otehotnenie, tehotné ženy (neplánované tehotenstvo) pri pokračujúcej liečbe valproátom. Táto príručka sa má odovzdať pacientkam.

Výbor PRAC tiež opätovne posúdil formulár potvrdzujúci každoročné oboznámenie sa s rizikami, ktorý sa má používať a dokumentovať pri začatí liečby valproátom a zakaždým počas každoročného posúdenia tejto liečby odborníkom.

So zohľadnením všetkých dôkazov, ako aj oblastí s obmedzenými informáciami výbor PRAC požadoval niekoľko opatrení na ďalšie charakterizovanie rizík, zvýšenie povedomia o rizikách, obmedzenie používania a meranie účinnosti opatrení, ktoré sa v súčasnosti navrhujú. Prebiehajúca štúdia o používaní lieku sa má upraviť a pokračovať tak, aby bolo možné hodnotiť účinnosť aktualizovaných opatrení na minimalizovanie rizík vrátane podmienok programu pre prevenciu tehotenstva a bolo možné ďalej charakterizovať schémy predpisovania valproátu. Má sa vykonať prieskum medzi

zdravotníckymi odborníkmi zameraný na posúdenie ich znalostí a správania vzhľadom na nové obmedzenia v súvislosti s informáciami o výrobku a na posúdenie toho, či dostali priame oznámenie zdravotníckym odborníkom (POZP) a vzdelávacie materiály a iný prieskum medzi pacientmi zameraný na zhodnotenie, či im boli doručené vzdelávacie materiály. Má sa vykonať štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia (PASS), ktorá prednostne využíva údaje z existujúcich registrov, aby sa ďalej charakterizoval fetálny syndróm pri užívaní antikonvulzív u detí s expozíciou valproátu *in utero* v porovnaní s inými antiepileptickými liekmi. V úsilí lepšie pochopiť súvislosť medzi expozíciou valproátu na strane otca a rizikom vrodených anomálií a neurologických vývojových porúch vrátane autizmu u potomstva sa odporúča vykonanie retrospektívnej pozorovacej štúdie. Uskutoční sa ďalej pozorovacia štúdia na zhodnotenie a identifikáciu najlepších postupov na ukončenie a prechod z liečby valproátom.

Držiteľom povolení na uvedenie na trh sa dôrazne odporúča, aby v súvislosti s požadovanými opatreniami spolupracovali a zrealizovali spoločné štúdie.

Medzi požiadavkami pacientov a ich rodinných príslušníkov, s ktorými prebehla konzultácia, bolo zavedenie vizuálneho upozornenia na vonkajšom obale, ktoré by vystríhalo ženy pred poškodením hroziacim nenarodenému dieťaťu a tiež by im rýchlo poskytovalo informácie o používaní účinnej antikoncepcie. Výbor PRAC súhlasil, že takéto vizuálne upozornenie na vonkajšom obale je dôležité, pretože vystríha pacienta pred rizikami a vyzýva ho, aby sa poradil s lekárom, a preto požadoval zahrnutie vizuálneho upozornenia na vonkajšom obale. Okrem textu v rámečku môže obsahovať symbol/piktogram, pričom podrobné informácie sa majú prispôsobiť na vnútroštátnej úrovni.

Vzhľadom na bezpečnostné otázky nastolené v diskusii a celý rad podmienok na minimalizovanie rizík zameraných na minimalizáciu expozície v tehotenstve, všetci držiteľia povolení na uvedenie na trh musia zaviesť plán riadenia rizík.

Lieky budú naďalej uvedené v zozname ďalšieho monitorovania.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce látky príbuzné valproátu.
- Výbor PRAC zvážil všetky údaje predložené pre valproát a príbuzné látky s ohľadom na teratogénne riziká a riziká porúch neurologického vývoja, použitie v klinickej praxi a účinnosť zavedených opatrení na minimalizáciu rizík. Patria sem písomné odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, ako aj výstupy vedeckých poradných vedeckých skupín v oblasti neurológie a psychiatrie. V rámci verejného vypočutia a špecializovaného stretnutia výbor PRAC okrem toho posúdil stanoviská organizácií pacientov, pacientov, ich rodín a opatrovateľov a stanoviská zdravotníckych odborníkov.
- Výbor PRAC potvrdil známe riziko vnútroštronicovej expozície valproátu a príbuzným látkam spojené so zvýšeným rizikom vývojových porúch a vrodených anomálií u potomstva. Pokiaľ ide o toto riziko, neboli zistené žiadne nové významné informácie.
- Výbor PRAC dospel k záveru, že zavedené opatrenia na minimalizáciu rizík neboli dostatočne účinné, aby zabránili neúmyselnej expozícii valproátu a príbuzným látkam *in utero* vo všetkých indikáciách.

- Výbor PRAC dospel k záveru, že opatrenia na minimalizáciu rizík pre lieky obsahujúce valproát alebo príbuzné látky sa majú rozšíriť pomocou kontraindikácií vo všetkých indikáciách (epilepsia, bipolárne poruchy a profylaxia migrény) u žien/dievčat vo fertilmom veku, pokiaľ nie sú dodržané podmienky programu pre prevenciu tehotenstva.
- Výbor PRAC sa usúdil, že program pre prevenciu tehotenstva má zohľadňovať, že v prípade indikácie epilepsie, ak žena plánuje tehotenstvo, musí špecialista so skúsenosťami v oblasti liečby epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť možnosti alternatívnej liečby. Je potrebné vyvinúť maximálne úsilie v záujme prechodu pacientky na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie. Ak prechod na iné lieky nie je možný, žena má byť ďalej poučená o rizikách valproátu pre nenarodené dieťa, čím sa podporí jej informované rozhodovanie pri plánovaní rodiny.
- Pokiaľ ide o ich používanie počas tehotenstva na liečbu epilepsie, výbor PRAC dospel k záveru, že tieto lieky sú kontraindikované, pokiaľ neexistujú žiadne iné vhodné alternatívne možnosti liečby. Pri používaní na liečbu bipolárnych porúch a profylaxii migrény sú tieto výrobky v tehotenstve kontraindikované.
- V záujme lepšieho informovania zdravotníckych odborníkov a pacientov výbor PRAC okrem toho odporúčal ďalšie zmeny v informáciách o výrobku, napr. v upozorneniach a bezpečnostných opatreniach pri používaní a aktualizovaných informáciách o rizikách súvisiacich s expozíciou počas tehotenstva.
- Výbor PRAC tiež dospel k záveru, že je potrebné aktualizovať vzdelávacie materiály, ktorých cieľom je plne informovať pacientov a zdravotníckych odborníkov o rizikách hroziacich nenarodenému dieťaťu pri expozícii valproátu *in utero* a zaviesť niektoré ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík, ako napríklad vizuálne upozornenie na vonkajšom obale, kartu pacienta a formulár potvrdzujúci oboznámenie sa s rizikami, aby sa zvýšila miera informovanosti o týchto rizikách a potrebe užívania antikoncepcie. Výbor PRAC tiež odporučil vykonať štúdie po vydaní povolenia, aby sa posúdila účinnosť opatrení na minimalizáciu rizík. Schválili sa hlavné prvky priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom spolu s lehotami na jeho distribúciu.
- Výbor PRAC tiež posúdil dostupné vedecké dôkazy o riziku malformácií a neurologických vývojových porúch u potomstva po expozícii na strane otca, riziku malformácií a neurologických vývojových porúch u potomstva tretej generácie a usúdil, že pred vyvodením záverov je potrebné uskutočniť ďalší výskum. Výbor PRAC požadoval realizáciu štúdií po vydaní povolenia.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich látky príbuzné valproátu ostáva priaznivý za predpokladu splnenia podmienok pre vydanie povolení a pri zohľadnení schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce látky príbuzné valproátu.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh potvrdzuje prijatie korešpondencie od držiteľa povolenia na uvedenie na trh (Laboratoires Aguettant, Francúzsko) pre lieky obsahujúce valproát v liekovej forme na injekčné podanie (intravenózne; IV), v ktorej sa požaduje ďalšie objasnenie zavádzania farmakovigilačných aktivít a opatrení na minimalizovanie rizík, ktoré prijal výbor PRAC pre tieto liekové formy IV indikované na dočasnú liečbu epilepsie, ak perorálne podávanie nie je možné.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh žiada koordinačnú skupinu CMDh, aby objasnila zavádzanie výsledkov výboru PRAC pre prípravky podávané injekčne tak, že ďalej odlíši činnosti v rámci rutiny/ďalšieho minimalizovania rizík, ktoré sa majú vziať do úvahy pri liekoch nepodávaných injekčne a činnosti vzťahujúce sa na injekčne podávané lieky.

Koordinačná skupina CMDh preto objasnila, že zmeny v informáciách o výrobku a iné bežné opatrenia na informovanie o riziku hroziacom plodu v prípade užívania valproátu v tehotenstve určené všetkým zdravotníckym odborníkom a pacientom sa vzťahujú na všetky lieky obsahujúce valproát a príbuzné látky, bez ohľadu na spôsob podania. Okrem toho budú mať všetky lieky zavedený plán riadenia rizík.

V prípade nasledujúcich opatrení na minimalizovanie rizík koordinačná skupina CMDh objasnila, že:

pokiaľ ide o vizuálne upozornenie na vonkajšom obale, je toho názoru, že je veľmi dôležité pripomenúť zdravotníckym odborníkom, že valproát sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku (WCBP), ktoré nespĺňajú požiadavky plánu na prevenciu tehotenstva alebo tehotným pacientkam, aby sa tak iniciovala diskusia s pacientkou o rizikách valproátu. Môže to byť mimoriadne dôležité, keďže sa predpokladá, že osoby predpisujúce liekové formy valproátu IV sa líšia od obvyklých predpisovateľov liekov, ktorí sú oslovení počas zavádzania ďalších opatrení na minimalizovanie rizík. Vizuálne upozornenie sa považuje za dôležité a je potrebné ho uviesť na vonkajšom obale akejkoľvek liekovej formy obsahujúcej valproát a v opisoch lieku.

Pokiaľ ide o vzdelávacie materiály (t.j. príručku pre zdravotníckych odborníkov a príručku pre pacientov), aj tieto sa považujú pri formách liekov obsahujúcich valproát a príbuzné látky podávané injekčne za relevantné, a preto by sa mali používať. Príručka pre zdravotníckych odborníkov bude upozorňovať zdravotníckych odborníkov na podmienky, ktoré sa vzťahujú na podávanie valproátu (napr. plán prevencie tehotenstva), na potrebu diskutovať s pacientkou o rizikách a kontroly, či pacientka nie je tehotná. Okrem toho, keďže liekové formy valproátu IV bude pravdepodobne podávať iný zdravotnícky odborník než obvyklý ošetrojúci lekár, existencia príručky pre zdravotníckych odborníkov pre tieto výrobky je veľmi dôležitá, a preto bude takáto príručka pre zdravotníckych odborníkov poskytovaná aj osobám, ktoré predpisujú liekové formy IV výrobkov obsahujúcich valproát. U pacientok môžu nastať situácie, keď sa liečba valproátom začala liekovou formou IV (pred prechodom na perorálne podávanie valproátu). Včasné poskytnutie úplných informácií o rizikách valproátu sa považuje za zásadné.

Pokiaľ ide o šírenie priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom (POZP), všetkým držiteľom povolení na uvedenie na trh sa odporúča, aby spolupracovali s cieľom pripraviť a distribuovať jednotné priame oznámenie zdravotníckym odborníkom v každom členskom štáte a od všetkých držiteľov povolení na uvedenie liekov obsahujúcich valproát a príbuzné látky na trh sa požaduje, aby sa podieľali na šírení informácií, a to bez ohľadu na spôsob podávania ich liekov. Informácie využívané v

prostredníctvom POZP o rizikách a nových kontraindikáciách a iných opatreniach na minimalizáciu rizík sa vzťahujú na všetky liekové formy.

Pokiaľ ide o kartu pacienta, koordinačná skupina CMDh objasňuje, že informácie slúžia ako pripomenka pri dlhodobom užívaní valproátu. Keďže liekové formy na injekčné podanie sa indikujú len na krátkodobé používanie, karta pacienta bude mať pravdepodobne obmedzenú hodnotu. Takáto karta pacienta sa teda má pripojiť k baleniu liekov obsahujúcich valproát a príbuzné látky a má slúžiť ako ďalšie upozornenie pri vydávaní lieku. V prípade pacientov, ktorých liečba sa začala liekovými formami valproátu IV a ktorí potom prešli na perorálne formy liekov obsahujúcich valproát, sa karta pacienta ukáže pri vydávaní perorálnych liekov obsahujúcich valproát. Dospelo sa k názoru, že karta pacienta nie je potrebná pri liekových formách výrobkov obsahujúcich valproát a príbuzné látky podávané injekčne.

Výročný formulár potvrdzujúci každoročné oboznámenie sa s rizikami pre liekové formy obsahujúce valproát a príbuzné látky podávané injekčne má slúžiť ako periodické upozornenie a potvrdenie oboznámenia sa s rizikami valproátu pre ženy vo fertilnom veku. Keďže liekové formy na injekčné podanie sú indikované na krátkodobé používanie s krátkym trvaním liečby, tento formulár potvrdzujúci každoročné oboznámenie sa s rizikami sa nepovažuje za relevantný, a preto sa nepoužije. Nakoniec, keďže pacienti nakoniec prejdú na užívanie formy valproátu, ktorá sa nepodáva injekčne, predpokladá sa, že výročné posúdenie sa vykoná v rámci opatrení na minimalizovanie rizík odporúčaných pre perorálnu liečbu, a v tomto prípade sa použije formulár potvrdzujúci každoročné oboznámenie sa s rizikami. V dôsledku toho sa výročný formulár potvrdzujúci oboznámenie sa s rizikami nevyžaduje v prípade formulácií podávaných injekčne.

Pokiaľ ide o iné farmakovigilančné činnosti a požadované štúdie na ďalšie preskúmanie potenciálnych rizík u výrobkov obsahujúcich valproát a príbuzné látky a na meranie účinnosti opatrení na minimalizovanie rizík, Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky objasnila, že tieto štúdie nie sú relevantné pre výrobky podávané injekčne, nakoľko informácie, ktoré by sa zhromaždili pre tieto výrobky, by boli obmedzené a je nepravdepodobné, že by mali význam vzhľadom na krátke obdobie používania, často v naliehavých situáciách a len v prípadoch, keď nie je možné podávať perorálne liekové formy. Na liekové formy podávané injekčne sa preto nevzťahuje potreba vykonať upravenú štúdiu o bezpečnosti po vydaní povolenia skúmajúcu používanie liekov, dva prieskumy zamerané na zdravotníckych odborníkov alebo pacientov, štúdiu o bezpečnosti po vydaní povolenia z registrov s cieľom charakterizovať fetálny syndróm pri užívaní antikonvulzív u detí s expozíciou antiepileptickým liekom *in utero*, retrospektívnu pozorovaciu štúdiu o súvisi medzi expozíciou valproátu na strane otca a rizikom vrodených anomálií a neurologických vývojových porúch vrátane autizmu u potomstva a pozorovaciu štúdiu zameranú na zhodnotenie a identifikáciu najlepších postupov pri ukončení a prechode z liečby valproátom.

Celkový záver

Skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich látky príbuzné valproátu ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia uvedené podmienky.

Skupina CMDh preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie liekov obsahujúcich látky príbuzné valproátu na trh.