

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Francija je 8. marca 2017 sprožila postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in svetovalni odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) zaprosila, naj oceni utemeljenost pomislekov v zvezi z učinkovitostjo ukrepov za minimizacijo tveganja na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi, ter izda priporočilo, ali naj se dovoljenje(-a) za promet z zdravilom ohrani(-jo), spremeni(-jo), začasno umakne(-jo) ali prekliče(-jo).

Odbor PRAC je 8. februarja 2018 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Med posvetovanji, ki jih je odbor PRAC opravil v tem postopku, se je poleg dobro znanih in dokumentiranih škodljivih učinkov na plod med izpostavljenostjo *in utero* pojavilo nekaj dodatnih pomislekov. Razpravljali so o morebitnem vplivu uporabe valproata pri očetu, morebitnem vplivu na tretjo generacijo potomcev in morebitnem vplivu na mitohondrije (mitohondrijski toksičnosti).

V zvezi z izpostavljenostjo prek semenske tekočine je bilo za valproat ocenjena površina pod krivuljo („area under curve“ – AUC) pri ženski po vaginalni izpostavljenosti valproatu prek semenske tekočine moškega, zdravljene z valproatom. Rezultat je bila vrednost, ki je bila 25 000-krat nižja od AUC pri ženski, peroralno zdravljene z enakim odmerkom (enkratnim peroralnim odmerkom 500 mg). Zaključiti je mogoče, da so neželeni učinki pri zarodku/plodu, ki bi jih po tej poti povzročil valproat, če ga uporablja bolnik moškega spola, zelo malo verjetni. Odbor PRAC je zahteval izvedbo retrospektivne opazovalne študije za nadaljnje določanje tega teoretičnega tveganja.

Genetske spremembe je mogoče razdeliti v mutacije genov in kromosomske aberacije. Teoretično se zdi mogoče, da bi se mutacije genov v celicah spermijev lahko prenesle na potomce. Vendar so bili preskusi mutacij genov negativni. Zato je malo verjetno, da bi pri valproatu prišlo do te vrste prenosa. Odbor PRAC zato priporoča, da bi se za nadaljnjo raziskovanje te hipoteze lahko opravila druga preskušanja (npr. *in vitro* mišji limfomski preskus). Več preskušanj okvar kromosomov je bilo pozitivnih. Pričakovano je, da hude okvare kromosomov vodijo k odmrtju celic spermijev/zmanjšani plodnosti in ne k prenosu mutacij na potomce. Ni znano, ali se rahle okvare kromosomov lahko prenašajo na potomce. Odbor PRAC priporoča nadaljnje preiskave.

Epigenetski mehanizem se nanaša na možnost, da se spremembe izražanja genov v gametah prenašajo na izražanje genov v zarodku (na primer s spremembami metilacije DNA). Teoretično je to možno zaradi sprememb pri izražanju genov v celicah spermijev odraslih moških ali sprememb razvijajočih se zarodnih celic v zarodku. V enem preskusu so dokazali, da je sprememba izražanja genov (enega gena) pri mišjih samcih po izpostavljenosti zaviralcu histonske deacetilaze (HDAC) (ne pri valproatu) mogoče opaziti tudi pri potomcih teh miši (Jia et al., 2015)¹, zato je načeloma možna. V transgeneracijskem preskusu pri miših so dokazali, da je dajanje valproata med brejostjo (10. dan) povzročilo avtizmu podobne simptome in povečano izražanje več proteinov v možganih vse do tretje generacije potomcev. Za teratogene učinke to ni bilo dokazano, saj okvar iz prve generacije potomcev v drugi in tretji generaciji niso opazili (Choi et al., 2016)². Čeprav obstaja več omejitev, študija kaže, da je prisoten določen transgeneracijski učinek. Odbor PRAC se strinja, da je za oceno, ali valproat res

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.

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

lahko sproži transgeneracijske spremembe izražanja genov pri potomcih in vrste posledičnih učinkov, potrebnih več raziskav.

Poleg tega so bili v pregledu literature o učinkih na mitohondrije opisani znani neželeni učinki, kot so toksičnost za jetra, Reyevevu podoben sindrom, pankreatitis in imunska pomanjkljivosti (levkopenija). Ni jasnega dokaza o tem, da je mitohondrijska disfunkcija, ki jo povzroča valproat, povezana z razvojem avtizma. Na podlagi podatkov, ki so trenutno na voljo, odbor PRAC meni, da nadaljnje raziskovanje morebitne povezave med mitohondrijsko disfunkcijo in avtizmom ni upravičeno.

V prejšnjem evropskem pregledu (2014)³ je bilo priporočenih več izobraževalnih ukrepov za bolnike in zdravstvene delavce. Kot dokazujejo podatki, pregledani pri tem postopku, izobraževalni ukrepi kljub temu niso dosegli predvidene publike v zadostni meri, da bi kakor koli pomembno vplivali na predpisovanje.

Podatki o uporabi iz študije o uporabi zdravil (DUS), ki še poteka, in drugi podatki (raziskave, nacionalne raziskave, anekdotični dokazi idr.), ki so bili ocenjeni v trenutni napotitvi, kažejo, da znaten delež žensk v rodni dobi v različnih državah članicah uporablja valproat za indikaciji epilepsije in bipolarni motnje.

Na zahtevo odbora PRAC je bilo opravljeno obsežno posvetovanje z dvema znanstvenima skupinama (s področja nevrologije in psihiatrije) za zbiranje vseh najnovejših informacij glede znanstvenega in kliničnega znanja ter zbiranje informacij zdravstvenih delavcev, bolnikov in njihovih družin ter organizacij bolnikov (prek javne obravnave, sestankov z deležniki), ki zagovarjajo boljše prepoznavanje in zavedanje tveganja poškodb ploda pri uporabi valproata med nosečnostjo. Iz teh posvetovanj je bilo jasno, da se specialisti zavedajo omenjenih tveganj, vendar informacije do bolnikov ne pridejo pravočasno in učinkovito.

Poleg ukrepov za krepitev zavedanja o tveganjih valproata so bila prek posvetovanj z različnimi strokovnjaki podana jasna priporočila za omejevanje uporabe valproata. Podane so bile tudi izkušnje iz klinične prakse obravnavanja žensk, ki si želijo zanositi ali so noseče. Zlasti so bile podane izkušnje zdravstvenih delavcev s prekinitvijo uporabe valproata ali s preходом na druga zdravila. Da bi pridobil dodatne realne informacije o prehodu z valproata na druga zdravila ali prekinitvi uporabe valproata, je odbor PRAC zahteval izvedbo opazovalne študije za odkrivanje dobrih praks pri prehodu z valproata na druga zdravila v klinični praksi in za oceno teh praks.

Glede nosečnosti/načrtovanja družine pri epilepsiji je odbor PRAC tudi poudaril, da mora strokovnjak z izkušnjami pri zdravljenju epilepsije ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in pretehtati druge možnosti zdravljenja. Treba je storiti vse potrebno za prehod na ustrezno drugo zdravilo pred spočetjem in pred prekinitvijo jemanja kontracepcije. Če prehod ni mogoč, je treba ženski nuditi podporo pri informiranemu odločanju glede načrtovanja družine v obliki nadaljnjega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka.

Ob upoštevanju navedenega je odbor PRAC priporočil spremembe informacij o zdravilu, še posebej s kontraindiciranjem njegove uporabe pri ženskah v rodni dobi, ki ne izpolnjujejo pogojev programa za preprečevanje nosečnosti, in komunikacijo z zdravstvenimi delavci z neposrednimi sporočili za zdravstvene delavce (DHPC). Ker je z uporabo valproata povezano znatno tveganje vseživljenjskih poškodb, bo ustrezno uveden program za preprečevanje nosečnosti, da se prepreči izpostavljenost valproatu med nosečnostjo. Da bodo zdravstveni delavci in bolniki poučeni o tveganjih, povezanih z uporabo valproata pri nosečih ženskah in ženskah v rodni dobi, ter o ukrepih, ki so potrebni, da je tveganje izpostavljenosti valproatu v nosečnosti čim manjše, so potrebni izobraževalni ukrepi. Odbor

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

PRAC znova izjavlja, da je treba v vseh državah članicah, v katerih je to smiselno, razdeljevati enotno različico izobraževalnega gradiva. Imetnike dovoljenja za promet z zdravilom se spodbuja, da za lažje razširjanje dogovorjenega izobraževalnega gradiva sodelujejo s pristojnimi nacionalnimi organi in se povežejo z njimi.

Odbor PRAC je priporočil izboljšanje vodnika za zdravstvene delavce, da se bodo zdravniki, ki predpisujejo valproat, zagotovo zavedali tveganj, povezanih z uporabo tega zdravila pri deklicah, ženskah v rodni dobi in nosečnicah, ter zahteval, da so o teh tveganjih ustrezno obveščene tudi bolnice. V vodniku morajo biti pojasnjeni program preprečevanja nosečnosti in pogoji, ki jih je treba pred začetkom zdravljenja z valproatom izpolniti. Pri deklicah, pri katerih se je že pojavila menarha, in pri ženskah v rodni dobi je treba vključiti vsaj letno ponovno oceno potrebe po zdravljenju z valproatom in premislek o drugih možnostih zdravljenja. Poleg tega mora vodnik prek vodnika za bolnike in obrazca za potrditev seznanjenosti s tveganjem seznaniti predpisovalce s ključnimi dejavniki za zmanjševanje tveganj, povezanih z uporabo valproata pri izpostavljenih deklicah in ženskah. V vodnik za zdravstvene delavce morajo biti vključeni priporočila za obveščanje staršev deklic, ki uporabljajo valproat, o tem, da se morajo obrniti na svojega zdravnika, ko se bo pri hčeri pojavila menarha, informacije o potrebi po prehodu na drugo zdravilo ob načrtovanju nosečnosti ter informacije o potrebi po pregledovanju obrazca za potrditev seznanjenosti s tveganjem in kartice za bolnika vsaj enkrat letno.

Odbor PRAC je priporočil, da je treba v vseh državah članicah in za vse bolnike, ki prejemajo valproat, priskrbeti kartice za bolnika. Informacije na kartici za bolnika glede učinkovitosti zdravila in škode za nerojenega otroka, če se zdravilo vzame med nosečnostjo, morajo biti kratke in natančne. Vključiti je treba uporabo učinkovite kontracepcije brez prekinitve med celotnim potekom zdravljenja ter opomnik o letnem ponovnem ocenjevanju. Vključen mora biti tudi nasvet o neprekinitvi zdravljenja in o tem, da se je treba ob načrtovani nosečnosti ali sumu na nosečnost obrniti na zdravnika. Na zunanji ovojnini mora biti pritrjena ta kartica za bolnika, ki služi kot opomnik na razgovor med farmacevtom in bolnico v času izdajanja zdravila.

Odbor PRAC je priporočil nadaljnji razvoj in izboljšavo vodnika za bolnike, namenjenega deklicam, mladostnicam in ženskam, ki jim je predpisan valproat. V vodniku za bolnike morajo biti navedene obsežne informacije o tveganjih za nerojenega otroka zaradi izpostavljenosti *in utero* valproatu in sorodnim snovem, podrobnosti o programu za preprečevanje nosečnosti, da se prepreči izpostavljenost valproatu med nosečnostjo, ter ukrepi, ki so potrebni glede nosečnosti ali načrtovanja zanositve. Da bodo informacije ustrezne, mora biti prilagojen različnim situacijam v življenju ženske in ustrezati starosti: prvemu predpisovanju, ženskam, ki nadaljujejo zdravljenje z valproatom in ne skušajo zanositi, ženskam v rodni dobi, ki nadaljujejo zdravljenje z valproatom in razmišljajo, da bi poskusile zanositi, ter nosečnicam (nenačrtovana nosečnost), ki nadaljujejo zdravljenje z valproatom. Ta vodnik je treba predati bolnici.

Odbor PRAC je pregledal tudi obrazec za letno potrditev seznanjenosti s tveganjem, ki ga mora zdravstveni delavec uporabiti in izpolniti ob začetku zdravljenja z valproatom ter ob vsakem letnem pregledu zdravljenja z valproatom.

Ob upoštevanju vseh dokazov in področij, na katerih so informacije omejene, je odbor PRAC zahteval več ukrepov za nadaljnje prepoznavanje tveganj, povečanje zavedanja o tveganjih ter omejevanje uporabe in merjenje učinkovitosti trenutno predlaganih ukrepov. Študijo o uporabi zdravil (DUS), ki trenutno poteka, je treba prilagoditi in še naprej ocenjevati učinkovitost posodobljenih ukrepov za zmanjševanje tveganj, vključno s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti, ter še naprej prepoznavati vzorce predpisovanja valproata. Izvesti je treba raziskavo med zdravstvenimi delavci, da se oceni njihovo znanje in ravnanje glede novih omejitev informacij o zdravilu ter izve, ali so prejeli neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC) in izobraževalna gradiva, ter še dodatno raziskavo med bolniki, da se oceni prejemanje izobraževalnih gradiv. Za dodatno opredelitev

antikonvulzivnega sindroma pri plodu pri otrocih, izpostavljenih valproatu *in utero*, je treba izvesti varnostno študijo po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom (PASS), pri čemer je treba po možnosti uporabiti podatke iz obstoječih evidenc. Poleg tega, da je treba povečati znanje o povezavi izpostavljenosti valproatu prek očeta ter tveganja prirojenih anomalij in motenj razvoja živčevja pri potomcih, vključno z avtizmom, je priporočljiva tudi izvedba opazovalne študije. Poleg tega bo izvedena opazovalna študija za oceno in odkrivanje dobre prakse pri prekinitvi zdravljenja z valproatom in prehodom z valproata na drugo zdravilo.

Imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom zelo priporočamo, da sodelujejo pri zahtevanih ukrepih in izvajajo skupne študije.

Med zahtevami bolnic in družinskih članov, s katerimi so bili opravljeni posveti, je bila uvedba vizualnega opomnika na zunanji ovojnici, da so ženske opozorjene na škodo za nerojenega dojenčka in da jim je pravočasno svetovana uporaba učinkovite kontracepcije. Odbor PRAC se je strinjal, da je takšen vizualni opomnik na zunanji ovojnici pomemben za opozarjanje bolnice na tveganje in za poziv k posvetu z zdravnikom, ter je zahteval vključitev vizualnega opomnika v zunanjo ovojnico. Poleg besedila v okvirčku lahko to vključuje simbol/piktogram s podrobnostmi, ki jih je treba prilagoditi na nacionalni ravni.

Ob upoštevanju varnostnih vprašanj pri razpravi in celotnega nabora pogojev za zmanjševanje tveganja, ki so namenjeni zmanjševanju tveganja za nosečnost, morajo imeti vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom vzpostavljen načrt za obvladovanje tveganja.

Zdravila bodo še naprej na seznamu za dodatno spremljanje.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi.
- Odbor PRAC je upošteval vse podatke, predložene za valproat in sorodne snovi, v zvezi s teratogenimi tveganji in tveganji za razvoj živčevja, uporabo v klinični praksi in učinkovitostjo pri vzpostavljenih ukrepih za zmanjševanje tveganja. To je vključevalo tudi odzive, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ter zaključke znanstvenih svetovalnih skupin s področja nevrologije in psihiatrije. Poleg tega je odbor PRAC upošteval tudi stališča organizacij bolnikov, družin in skrbnikov ter stališča zdravstvenih delavcev, izražena v javni obravnavi in na temu namenjenem sestanku.
- Odbor PRAC je potrdil znano tveganje izpostavljenosti valproatu in sorodnim snovem v maternici, povezano s povečanim tveganjem razvojnih motenj in prirojenih anomalij pri potomcih. V zvezi s tem tveganjem niso bile odkrite nobene pomembne nove informacije.
- Odbor PRAC je zaključil, da vzpostavljeni ukrepi za zmanjševanje tveganj niso bili dovolj učinkoviti, da bi pri vseh indikacijah preprečili izpostavljenost *in utero* valproatu in sorodnim snovem.
- Odbor PRAC je sklenil, da je treba ukrepe za zmanjševanje tveganj za zdravila, ki vsebujejo valproat ali sorodne snovi, poostri s kontraindikacijami pri vseh indikacijah (epilepsiji, bipolarnih motnjah in profilaksi migrene) pri ženskah/dekletih v rodni dobi, razen če so upoštevani pogoji programa za preprečevanje nosečnosti.

- Odbor PRAC je menil, da mora program za preprečevanje nosečnosti pri indikaciji epilepsije izražati stališče, da mora strokovnjak, ki ima izkušnje z obravnavo epilepsije, pri ženski, ki načrtuje zanositev, znova oceniti zdravljenje z valproatom in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Treba je storiti vse potrebno za prehod na ustrezno drugo zdravilo pred spočetjem in pred prekinitvijo jemanja kontracepcije. Če prehod ni mogoč, je treba ženski nuditi podporo pri informiranemu odločanju glede načrtovanja družine v obliki nadaljnjega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka.
- Pri uporabi teh zdravil za zdravljenje epilepsije med nosečnostjo je odbor PRAC zaključil, da so kontraindicirana, razen če ni druge primerne možnosti zdravljenja. Za uporabo pri zdravljenju bipolarnih motenj in profilaksi migrene so ta zdravila v nosečnosti kontraindicirana.
- Poleg tega je odbor PRAC za boljšo poučenost zdravstvenih delavcev in bolnikov priporočil druge spremembe informacij o zdravilu, kot so opozorila in previdnostni ukrepi za uporabo, ter posodobljene informacije o tveganjih, povezanih z izpostavljenostjo med nosečnostjo.
- Odbor PRAC je tudi zaključil, da obstaja potreba po posodobitvi izobraževalnih gradiv, namenjenih izčrpnemu obveščanju bolnikov in zdravstvenih delavcev o tveganjih za nerojenega otroka ob izpostavljenosti valproatu *in utero*, ter uvajanju določenih dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja, kot so vizualno opozorilo na zunanji ovojnini, kartica za bolnika ter obrazec za potrditev seznanjenosti za povečanje osveščenosti o tveganjih in potrebi po kontracepciji. Odbor PRAC je priporočil tudi študije po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za oceno učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj. Dogovorili so se o bistvenih elementih neposrednih sporočil za zdravstvene delavce in časovnih okvirih za njihovo razširjanje.
- Odbor PRAC je pregledal tudi razpoložljive znanstvene dokaze o tveganju za okvare in motnje razvoja živčevja pri potomcih po izpostavljenosti pri očetu ter tveganju za okvare in motnje živčevja pri potomcih tretje generacije in menil, da so potrebne dodatne raziskave, preden bo mogoče priti do zaključkov. Odbor PRAC je zahteval izvedbo študij po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom.

Glede na navedeno odbor meni, da je ob upoštevanju dogovorjenih pogojev za dovoljenja za promet z zdravilom ter dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu in drugih ukrepov za zmanjševanje tveganj razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi, še naprej ugodno.

Odbor je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Skupina CMDh potrjuje korespondenco, ki jo je prejela od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (Laboratoires Aguettant, Francija) za zdravila, ki vsebujejo farmacevtske oblike valproata za injiciranje (intravensko; IV), ter zahteva dodatna pojasnila za uvedbo dejavnosti na področju farmakovigilance in ukrepe za zmanjševanje tveganj, ki jih je sprejel odbor PRAC za te intravenske farmacevtske oblike, indicirane za začasno zdravljenje epilepsije, kadar peroralno dajanje ni mogoče.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prosi skupino CMDh, da pojasni uvajanje zaključka PRAC za farmacevtske oblike za injiciranje, tako da dodatno loči dejavnosti za zmanjševanje rutinskega/dodatnega tveganja, ki jih je treba upoštevati pri zdravilih, danih brez injiciranja, in tiste, ki veljajo tudi za zdravila, dana z injiciranjem.

Zato je skupina CMDh pojasnila, da spremembe informacij o zdravilu in drugih rutinskih ukrepov za obveščanje vseh zdravstvenih delavcev in bolnikov o tveganju za plod pri jemanju valproata v nosečnosti veljajo za vsa zdravila, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, ne glede na pot uporabe. Poleg tega mora biti pri vseh zdravilih vzpostavljen načrt za obvladovanje tveganja.

Pri ukrepih za zmanjševanje tveganj, navedenih v nadaljevanju, je skupina CMDh pojasnila naslednje:

Glede vizualnega opomnika na zunanji ovojnini velja, da je ključno opozorilo zdravstvenim delavcem, da valproata ne smejo dajati ženskam v rodni dobi, ki ne izpolnjujejo pogojev načrta za preprečevanje nosečnosti, ali nosečim bolnicam, in da se morajo pogovoriti z bolnico o tveganjih jemanja valproata. To je lahko še posebej pomembno, saj se pričakuje, da zdravniki, ki predpisujejo intravenske farmacevtske oblike valproata, niso isti kot zdravniki, ki običajno predpisujejo zdravilo in na katere se cilja med uvedbo dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj. Velja, da je vizualni opomnik pomemben in ga je treba uvesti na zunanjo ovojnino katere koli farmacevtske oblike valproata in v predstavitev zdravila.

V zvezi z izobraževalnimi gradivi (npr. vodnikom za zdravstvene delavce in vodnikom za bolnike) velja, da so tudi primerni za farmacevtske oblike zdravil za injiciranje, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, in jih je zato treba uvesti. Vodnik za zdravstvene delavce bo dejansko vseboval opomnik za zdravstvenega delavca o pogojih, ki veljajo za uporabo valproata (npr. načrt preprečevanja nosečnosti), o potrebi po pogovoru z bolnico o tveganjih in o preverjanju njenega stanja v zvezi z nosečnostjo. Ker bodo farmacevtske oblike valproata za injiciranje najverjetneje dajali drugi zdravstveni delavci in ne lečeči zdravniki kot običajno, je poleg tega za zdravstvene delavce ključna vzpostavitev njim namenjenega vodnika za ta zdravila, zato bo a voljo tudi zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo farmacevtske oblike zdravil za injiciranje, ki vsebujejo valproat. Pri bolnicah bo morda prišlo do situacij, pri katerih se bo zdravljenje z valproatom začelo s farmacevtsko obliko za injiciranje (pred prehodom na peroralno uporabo valproata). Velja, da je bistveno zgodnje sporočanje popolnih informacij o tveganjih valproata.

V zvezi z razširjanjem neposrednih sporočil za zdravstvene delavce (DHPC) se vse imetnike dovoljenja za promet z zdravilom spodbuja, da v vseh državah članicah pripravijo in razširjajo enotno neposredno sporočilo za zdravstvene delavce, pri čemer se od vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, ki tržijo zdravila, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, zahteva, da sodelujejo pri razširjanju informacij, ne glede na pot uporabe njihovih zdravil. Informacije, podane prek neposrednega sporočila za

zdravstvene delavce, o tveganjih, novih kontraindikacijah in drugih ukrepih za zmanjševanje tveganj, veljajo za vse farmacevtske oblike.

V zvezi s kartico za bolnika skupina CMDh pojasnjuje, da so informacije predvidene kot opomnik za dolgotrajno uporabo valproata. Ker so farmacevtske oblike za injiciranje indicirane le za kratkotrajno uporabo, ima kartica za bolnika najverjetneje le omejen pomen. Poleg tega je treba takšno kartico za bolnika pritrditi na ovojnico zdravil, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, služi pa kot dodatno opozorilo med izdajanjem. Pri bolnikih, pri katerih se zdravljenje začne z intravenskimi farmacevtskimi oblikami valproata in ki nato preidejo na peroralne oblike zdravil z valproatom, bo kartica za bolnika razkrita ob izdaji peroralnih zdravil, ki vsebujejo valproat. Zato velja, da za farmacevtske oblike zdravil za injiciranje, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, kartica za bolnika ni potrebna.

Obrazec za letno potrditev seznanjenosti s tveganjem za farmacevtske oblike zdravil za injiciranje, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, je namenjen rednemu opominjanju na tveganje valproata za ženske v rodni dobi in potrditvi seznanjenosti s tem tveganjem. Ker so farmacevtske oblike za injiciranje indicirane za kratkotrajno uporabo pri kratkotrajnem zdravljenju, ta obrazec za letno potrjevanje seznanjenosti s tveganjem ne velja za relevantnega, torej ni smiseln. Ker bodo bolnice sčasoma prešle na obliko valproata, ki ne bo namenjena za injiciranje, velja, da bo letni pregled izveden kot del ukrepov za zmanjševanje tveganj, priporočenih za peroralno zdravljenje, pri katerem bo nato uporabljen obrazec za letno potrjevanje seznanjenosti s tveganji. Ta obrazec zato za farmacevtske oblike za injiciranje ni potreben.

V zvezi z drugimi dejavnostmi na področju farmakovigilance in potrebnimi študijami za dodatno raziskavo morebitnih tveganj pri zdravilih, ki vsebujejo valproat in sorodne snovi, in za merjenje učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj je skupina CMDh pojasnila, da te študije ne bi bile relevantne za zdravila za injiciranje, saj bi bile informacije, ki bi jih bilo mogoče za ta zdravila zbrati, omejene in najverjetneje ne bi imele pomena glede na kratkotrajnost uporabe, do katere pogosto pride v nujnih situacijah in le, če peroralnih farmacevtskih oblik ni mogoče uporabiti. Zato prilagojena študija PASS o uporabi zdravil, raziskavi, katerih ciljna skupina so bili zdravstveni delavci ali bolniki, študija PASS iz evidenc za opredelitev antikonvulzivnega sindroma pri plodu pri otrocih, izpostavljenih zdravilom proti epilepsiji *in utero*, retrospektivna opazovalna študija o povezavi med izpostavljenostjo valproatu prek očeta in tveganju prirojenih anomalij in motenj razvoja živčevja, vključno z avtizmom pri potomcih, ter opazovalna študija za oceno in odkrivanje dobrih praks za prekinitev zdravljenja z valproatom in prehodom z njega na druga zdravila ne veljajo za farmacevtske oblike za injiciranje.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo valproatu sorodne snovi.