

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2017. március 8-án Franciaország betérjesztéssel élt a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint, és felkérte a PRAC-ot (farmakovigilanciai kockázatfelmérési tanácsadó bizottság), hogy vizsgálja meg a kockázatcsökkentési intézkedések hatásosságával kapcsolatos aggályokat a valporáttal kapcsolatos anyagokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedély(eke)t fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2018. február 8-án a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A konzultáció során, melyet a PRAC ezen eljárásban folytatott, felmerült néhány további aggály, jól ismert és dokumentált a *méhen belüli* kitétség alatti magzatkárosítás mellett. Megvitatták a valporát apai használatának hatását, a harmadik generációs leszármazottra gyakorolt potenciális hatást, és a mitokondriára (mitokondriális toxicitás) gyakorolt potenciális hatást.

Az ondófolyadékon keresztüli kitétséggel kapcsolatosan, megbecsülték a görbe alatti területet (AUC) a valporáthoz egy nőben vaginális valporát kitétséget követően egy valporáttal kezelt férfi ondófolyadékán keresztül. Ez egy olyan értéket eredményezett, ami 25 000-szer alacsonyabb volt, mint az AUC egy olyan nőben, akit szájon át megegyező dózissal kezeltek (egy orális adag 500 mg). Levonható a következtetés, hogy rendkívül valószínűtlen, hogy a férfi páciens által használt valporát ilyen módon mellékhatást okozzon az embrióban/magzatban. A PRAC kérte a retrospektív megfigyelésen alapuló vizsgálat elvégzését jelen elméleti kockázat további jellegének megadására.

A genetikai változásokat génmutációra és kromoszóma aberrációra lehet felosztani. Elméletben lehetségesnek látszik, hogy a sperma sejtek génmutációi átadhatóak a leszármazottaknak. Bár, a génmutáció tesztek negatívak voltak. Ezért, az ilyen típusú átvitel előfordulása nem valószínű a valporátnál. A PRAC ezért további tesztek elvégzését javasolja (pl. *in vitro* egér limfóma vizsgálat) jelen hipotézis további kutatására. Számos kromoszómakárosodás vizsgálat pozitív volt. A súlyos kromoszómakárosodás a sperma sejtek halálához / csökkent megtermékenyítő képességhez vezet és nem a mutáció leszármazottaknak való átadásához. Ismeretlen, hogy a kismértékű kromoszómakárosodás átadható lehet-e a leszármazottaknak. A PRAC további vizsgálatokat javasol.

Az epigenetikus mechanizmus a génexpresszió változásának lehetőségére utal a génexpresszióban átadott ivarsejtekben az embrió génexpressziójába (pl. változások a DNS metilációban). Elméletileg ez a génexpresszió a felnőtt férfiak spermasejtjeiben vagy az embrióban fejlődő csírasejtben bekövetkező változások miatt lehetséges. Egy kísérlet azt mutatta, hogy egy a génexpresszióban bekövetkező változást figyeltek meg (egy gén) him egerekben a hiszton-deacetiláz (HDAC) gátló (nem valporát) expozíciót követően ezen egerek leszármazottjaiban is (Jia et al, 2015)¹, így elvben lehetséges. Egy egereken végzett transzgenerációs kísérlet szerint, a terhesség alatt beadott valporát (10. nap) autizmus-szerű szimptomákat, és számos protein megnövekedett agyi expresszióját eredményezte a harmadik generációs leszármazottakig. Ezt nem mutatta ki a teratogén hatásokra, mivel az első generációs leszármazottak malformációit nem figyeltek meg a második és harmadik generációs leszármazottakban (Choi et al, 2016)². Habár számos korlátozás létezik, a vizsgálat azt mutatja, hogy

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. A HDAC gátlás hasznos transzgenerációs hatásokat is okoz a Huntington kóros egerekben az eltérő DNS-en és a hiszton metiláción keresztül. 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. Az autizmus-szerű fenotípusok transzgenerációs öröklése a valporikus savnak kitett egerekben terhesség alatt. Sci Rep. 2016. nov. 7.;6:36250

volt némi transzgenerációs hatás. A PRAC egyetért azzal, hogy több kutatás szükséges a valporát a leszármazotti génexpresszió transzgenerációs eltéréseinek okozása, valamint az ezekből következő hatások típusainak értékelésére.

Továbbá, a mitokondria hatásával kapcsolatos irodalom áttekintésében, olyan ismert mellékhatásokat írtak le, mint a máj toxicitás, Reye-szerű szindróma, pankreatitisz és immunhiány (leukopénia). Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a valporát okozta mitokondriális diszfunkció összefüggésben állna az autizmus kifejlődésével. A PRAC véleménye, hogy a jelenleg elérhető adatok nem igazolják a további kutatásokat a mitokondriális diszfunkció és az autizmus lehetséges összefüggése kapcsán.

A korábbi európai felülvizsgálatban (2014)³, számos oktatási intézkedést javasoltak a betegek és az egészségügyi szakemberek számára. Azonban a jelen projektben megvizsgált adatokból kiderül, az oktatási intézkedések nem érték el megfelelő arányban a célközönséget annak érdekében, hogy jelentős hatással legyenek a receptekre.

Használati adatok a folyamatban lévő közös gyógyszerhasználati esettanulmányból (DUS), valamint más adatokból (kérdőívek, nemzeti kérdőívek, elbeszélésből származó bizonyítékok), amiket elemeztek a jelenlegi betérjesztésen azt mutatják, hogy a valporát még mindig a WCBP számottevő részében használatos különböző MS-ekben úgy epilepsziás, mint bipoláris rendellenesség javallatokra.

A PRAC kérésére egy széleskörű konzultációt végeztek az összes legújabb tudományos és a klinikai ismeret összegyűjtésére, két speciális tudományos csoport konzultációjával (neurológia és pszichiátria), és hogy gyűjtsenek információt az egészségügyi szakemberektől, maguktól a női betegektől és családjaiktól, betegszervezetektől (nyilvános meghallgatás, részvényesi gyűlés), akik támogatják a magzati sérülés kockázatának jobb karakterizálását és ennek tudatosítását amikor terhesség alatt valporátot használnak. Ezekből a konzultációkból evidens, hogy a specialisták tisztában vannak az említett kockázattal, de az információ nem megfelelően éri el a betegeket időben és hatékonyan.

A valporát kockázatával kapcsolatos tudatosság növelésével kapcsolatos intézkedések mellett, különböző szakértő konzultációk biztosítanak egyértelmű javaslatokat a valporát használatának korlátozásával kapcsolatban. Tapasztalatot biztosítottak továbbá a klinikai gyakorlatból is azon nők kezelése kapcsán akik teherbe szeretnének esni, vagy terhesek. Egész pontosan tapasztalatot biztosítottak a HCP-kből a valporát elhagyásával vagy másik kezelésre való váltással kapcsolatban. További jelentős információ szerzéséhez a valporát elhagyása vagy leváltása kapcsán, a PRAC egy megfigyelő tanulmány elvégzését kérte a valporát elhagyásával kapcsolatos legjobb gyakorlat azonosítása és értékelése érdekében a klinikai gyakorlatban.

Terhesség/család tervezése kapcsán epilepszia esetén, a PRAC azt is kiemelte, hogy egy az epilepszia kezelésében tapasztalt specialistának újra kell elemeznie a valporát terápiát, és alternatív kezelési lehetőségeket kell megfontolnia. Minden erőfeszítést meg kell tenni annak érdekében, hogy egy megfelelő alternatív kezelésre a fogamzás előtt, és mielőtt abbahagyják a fogamzásgátlást. Amennyiben az átváltás nem lehetséges, a nőnek további tanácsadást kell kapnia a valporát kockázataival kapcsolatban a meg nem született gyermekekre nézve, hogy megalapozott döntést hozhasson a családtervezésről.

A fentiek tekintetében, a PRAC módosításokat javasolt a terméktájékoztatóban, főleg annak használatára vonatkozó ellenjavallataiban fogamzó képes női használók esetén, akik nem teljesítik a terhesség megelőzési program feltételeit, és az egészségügyi szakemberek kommunikációjában egy közvetlenül az egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáción keresztül (DHPC). Ennek

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

megfelelően egy terhesség megelőzési programot fognak bevezetni a valporátnak való kitétség megelőzése érdekében, mivel élethosszig tartó sérülés jelentős kockázata kapcsolódik ehhez a kérdéshez. Oktatási intézkedések szükségesek annak érdekében, hogy biztosítsák az egészségügyi szakemberek és a betegek tájékoztatását a valporáttal kapcsolatos kockázatról terhes nőknél és fogamzó képes nőknél, valamint terhesség esetén a kockázatok csökkentésére vonatkozó szükséges intézkedésekről. A PRAC megismételte, hogy egyetlen oktatási anyag verziót terjesztettek el minden egyes tagállamban, ahol kellett. A forgalombahozatali engedély jogosultjai együttműködésre bátorítottak és együtt működtek az illetékes nemzeti hatóságokkal a megállapodás szerinti oktatási anyag terjesztésének elősegítésére.

A PRAC javasolta egy HCP útmutató kifejlesztését biztosítandó, hogy a valporát felírói tisztában legyenek a termék használatával járó kockázatokkal leánygyermek, nemzőképes nők és terhes nők esetén, és kérte, hogy a feleket szintén megfelelően informálják ezekről a kockázatokról. Az útmutatóban el kell magyaráznia a terhesség megelőző programot és a valporát kezelés megkezdése előtt teljesítendő feltételeket. Legalább évenkénti felülvizsgálat szükséges a valporát terápia esetén, és alternatív kezelési lehetőségeket kell fontolóra venni leány gyermekeknél, akiknél megtörtént az első menstruáció, valamint a fogamzó képes nőknél is. Ezek mellett, az útmutatónak meg kell ismertetnie a felírókat a kulcs lépésekkel a valporát használatával járó kockázatok mérséklésére a kitétt lányok és nők esetén, a betegtájékoztatót és a kockázat elismerő űrlap használatával. A HCP útmutatónak tartalmaznia kell a kitétt valporátot használó lányok szüleinek informálását arról, hogy keressék fel kezelőorvosukat abban az esetben, ha a lányuk először menstruál, az információt a gyógyszerelváltásról terhesség tervezése esetén, arról, hogy szükséges átesni egy kockázat elismerő űrlapon és a betegkártyáról, legalább évente.

A PRAC azt javasolta, hogy egy betegkártyát kell elérhetővé tenni minden MS-ben, és minden beteg számára aki valporátot kap. A betegkártyán található információnak rövidnek és tömörnek kell lennie a termékkel kapcsolatban, de a meg nem született gyermekben okozott károkról, ha azt terhesség alatt szedik. A hatékony fogamzásgátló megszakítás nélküli használata a kezelés teljes időtartama alatt szintén szükséges, valamint az éves újra-értékelésre való emlékeztető is. A kezelés nem megszakítására vonatkozó tanácsot valamint az orvos értesítésének szükségességét tervezett vagy feltételezett terhesség idején, szintén tartalmazzon. Ezt a beteg kártyát mellékelni kell a külső kartonra, emlékeztetőként a gyógyszerész és a beteg közötti megbeszélésre a termék elosztásának idején.

A PRAC azt javasolta, hogy fejlesszék tovább azon leány gyermekek, kamaszok és nők betegtájékoztatóját, akiknek a valporátot felírták. A betegtájékoztatónak átfogó információt kell biztosítania a meg nem született gyermekekre vonatkozó kockázatokról a *méhen belüli* valporát és kapcsolódó anyagoknak való kitétséggel kapcsolatban, a terhesség megelőzési program részleteit a valporátnak való kitétség elkerülése érdekében, és a terhesség vagy a terhességi szándék esetén szükséges lépésekről. A megfelelő információ biztosítása érdekében, azt különféle élethelyzetekre kell szabni a nő életében, és annak kor szerint megfelelőnek kell lennie: az első felírás, a nő aki folytatja a kezelést és nem szeretne gyermeket, a fogamzó képes nő aki folytatja a valporát kezelést és fontolgatja, hogy gyereket szeretne, a terhes nő (nem tervezett terhesség) míg folytatta a valporátot. Ezt az útmutatót át kell adni a betegnek.

A PRAC felülvizsgálta az éves kockázatalismerő űrlapot, amelyet használni és dokumentálni kell mindemellett, és az egyes éves valporát kezelés szakorvos általi felülvizsgálata.

A PRAC figyelembe vesz minden bizonyítékot, valamint a területeken ahol az információ korlátozott, számos intézkedést kért annak érdekében, hogy meghatározza a kockázatokat, növelje a tudatosságok a kockázatok kapcsán, korlátozza a használatot és méri a jelenleg javasolt intézkedések hatékonyságát. A jelenleg folyó gyógyszerhasználati esettanulmányt (DUS) adaptálni és folytatni kell a

frissített kockázat minimalizálási intézkedések értékelését, beleértve a terhesség megelőzési programot és tovább kell karakterizálni a valporát felírási mintákat. Vizsgálatot kell végezni a HCP-k között ismereteik és viselkedésük értékelésére az új terméktájékoztató korlátozások kapcsán, és, hogy kaptak-e közvetlen egészségügyi szakemberek kommunikációt (DHPC) és oktatási anyagokat, valamint egyéb vizsgálatokat a betegek között arról, hogy megkapták-e az oktatási anyagokat. Végezni kell egy engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatot (PASS) lehetőleg a meglévő regisztráltak adatainak használatával a magzati rohamellenes szindróma karakterizálására olyan gyermekeknél, akik a valporátnak *méhen belül* voltak kitéve, más epilepszia elleni gyógyszerekhez képest. Emellett javasolt egy retrospektív megfigyelési vizsgálat a szülői valporát kitétség és a veleszületett anomáliák kockázata és az idegfejlődési rendellenességek, beleértve a leszűrmazottakban jelentkező autizmus közötti összefüggésről való tudás növelése érdekében. Továbbá, végezni fognak egy megfigyelési vizsgálatot a valporát kezelés elhagyásával vagy leváltásával kapcsolatos legjobb gyakorlat értékelésére és azonosítására.

A forgalombahozatali engedély jogosultjait erőteljesen ösztönzik arra, hogy működjenek együtt a kért intézkedésekben és közös vizsgálatokat végezzenek.

A megkérdezett betegek és a családtagok kérései között szerepelt egy vizuális emlékeztető bevezetése a külső csomagoláson, figyelmeztetendő a nőket a meg nem született babára vonatkozó veszélyre és azonnal figyelmeztetve őket a megfelelő fogamzásgátlás használatára. A PRAC egyetértett azzal, hogy fontos az ilyen vizuális emlékeztető a külső dobozon, figyelmeztetendő a beteget a kockázatra és, hogy azonnal konzultáljon egy orvossal, és kérte, hogy a külső csomagolás tartalmazza a vizuális emlékeztetőt. A keretes szöveg mellett, tartalmaznia kell egy szimbólumot/piktogramot, nemzeti szinten adaptálandó részletekkel.

A szóban forgó biztonsági problémákra és a terhesség alatti kitétség minimalizálását célzó kockázatok minimalizálásának összes feltételére tekintettel, minden forgalombahozatali engedély jogosultjának rendelkeznie kell egy kockázatkezelési tervvel.

A gyógyszerkészítmények továbbra is szerepelni fognak a megfigyelési listán.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást, a valporáttal kapcsolatos anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények kapcsán.
- A PRAC megfontolta a valporátról és az azzal kapcsolatos anyagokról beadott anyagok összességét a teratogén és az idegfejlődési kockázatok, a klinikai gyakorlatban történő használatával és a meglévő kockázat minimalizálási intézkedések hatékonysága kapcsán. Ebbe bele tartozott a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak beadott írásos válaszai, valamint a tudományos tanácsadó csoportok neurológiai és pszichiátriai eredményei. Emellett, a PRAC megfontolta a betegszervezetek, betegek, családok és gondviselők, valamint az egészségügyi szakemberek nézeteit nyilvános meghallgatásokon és erről szóló értekezleteken.
- A PRAC megerősítette a valporát és az ezzel kapcsolatos anyagok ismert méhen belüli kitétségével kapcsolatos kockázatok, a leszűrmazottakat érintő fejlődési rendellenességekkel és a veleszületett anomáliákkal kapcsolatos kockázatot. Ezen kockázat kapcsán nem azonosítottak jelentős új információt.

- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a meglévő kockázat minimalizáló intézkedések nem voltak megfelelően hatékonyak a nem kívánt *méhen belüli* valporát és kapcsolódó anyagoknak való kitettség megelőzésére minden javallatban.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a valporátot vagy kapcsolódó anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények minimalizálási intézkedéseit ellenjavallaton keresztül kell megerősíteni minden javallatra (epilepszia, bipoláris zavarok és migrén profilaxis) nemzőképes nők/lányok esetében, hacsak meg nem felelnek a terhesség megelőzési program feltételeinek.
- A PRAC tekintetbe vette, hogy a terhesség megelőzési programnak tükröznie kell, hogy az epilepszia javallatban, ha egy nő terhességet tervez, egy az epilepsziában szakértő specialistanak újra kell elemeznie a valporát terápiát és az alternatív kezelési lehetőségeket. Minden erőfeszítést meg kell tenni annak érdekében, hogy egy megfelelő alternatív kezelésre a fogamzás előtt, és mielőtt abbahagyják a fogamzásgátlást. Amennyiben az átváltás nem lehetséges, a nőnek további tanácsadást kell kapnia a valporát kockázataival kapcsolatban a meg nem született gyermekekre nézve, hogy megalapozott döntést hozhasson a családtervezésről.
- Terhesség alatti használata az epilepszia kezelésére, a PRAC úgy összegezte, hogy ezek a gyógyszerkészítmények ellenjavalltak, hacsak nincs megfelelő alternatív kezelési lehetőség. Használatukra a bipoláris rendellenességek és migrén profilaxis kezelésére, ezek a termékek terhesség esetében ellenjavallottak.
- Emellett a PRAC további változtatásokat javasolt a terméktájékoztatóra nézve, mint a használatra vonatkozó figyelmeztetések és óvintézkedések, valamint a terhesség alatti kitettséggel kapcsolatos kockázatokról jobban kell informálni az egészségügyi szakembereket és a betegeket.
- A PRAC összegezte azt is, hogy szükség volt az oktató anyagok frissítésére is a betegek és az egészségügyi szakemberek teljes informálása érdekében a meg nem született gyermeket érintő kockázatokról amikor *méhen belül* valporátnak vannak kitéve, és arról, hogy miként kell bevezetni további kockázat minimalizálási intézkedéseket, pl. vizuális emlékeztetőt a külső csomagoláson, betegkártyát és elismerő űrlapot a kockázatokkal kapcsolatos tudatosság javítására és a fogamzásgátlás szükségességéről. A PRAC javasolta továbbá az engedélyezés utáni vizsgálatokat a kockázatcsökkentési intézkedések hatásosságának elemzésére. A PRAC meghatározta az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kulcselemeit, valamint az azok terjesztésére vonatkozó határidőket.
- A PRAC felülvizsgálta az elérhető tudományos bizonyítékokat is a leszármazottakat érintő malformációk és idegfejlődési rendellenességek kockázataival kapcsolatban, a harmadik generációs leszármazottakat érintő malformációk és idegfejlődési rendellenességek kockázataival kapcsolatban, és összegezte, hogy további kutatás szükséges a következtetések levonása előtt. A PRAC kérte az engedélyezés utáni vizsgálatok elvégzését.

A fentiek tekintetében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a valporátot és kapcsolódó anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalomba hozatali engedélyekben szereplő feltételei mellett, és figyelembe véve a terméktájékoztató elfogadott módosításait és az egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A bizottság ennek következményeként a valporátot és kapcsolódó anyagait tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.

CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A CMDh (Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek) megerősíti a MAH (forgalomba hozatali engedély jogosultja) (Laboratoires Aguettant, Franciaország) az injekciózható valporátot tartalmazó gyógyszerkészítmény (intravénás; IV) termékekről kapott egyeztetést, és kéri a PRAC által adoptált farmakovigilanciái tevékenységek és a kockázatminimalizálási intézkedések további tisztázását ezen IV készítmények javallata kapcsán az epilepszia ideiglenes kezelésére olyankor, ha az orális úton való beadási mód nem lehetséges.

A forgalombahozatali engedély jogosultja kéri a CMDh-t, hogy tisztázza a PRAC eredményeinek bevezetését az injekciózható formákra a rutin/kiegészítő kockázatminimalizálási tevékenységek további differenciálására, megfontolandó a nem injekciózható termékeket és azokat amelyek alkalmazhatóak az injekciózható termékekre.

A CMDh ezért tisztázta, hogy a terméktájékoztató módosításai és más rutin intézkedések a magzatot érintő kockázatok tekintetében, ha a valporátot terhesség alatt szedik, minden egészségügyi szakember (HCP) és beteg számára alkalmazandóak, minden gyógyszerkészítményre ami valporátot és kapcsolódó anyagokat tartalmaz, függetlenül a beadási útvonaltól. Emellett, minden termékhez léteznie kell egy kockázatkezelési tervnek.

A következő kockázatminimalizálási intézkedésekhez, a CMDh tisztázta, hogy:

A külső csomagolásán található vizuális emlékeztetővel kapcsolatosan, megállapítottuk, hogy elengedhetetlen a HCP-k emlékeztetése arra, hogy a valporátot nem szabad olyan fogamzó képes nőknek (WCBP) beadni, akik nem felelnek meg a terhesség megelőzési terv követelményeiknek, vagy terhes betegeknek, így kezdeményezve megbeszélést a valporát betegekre jelentő kockázatairól. Ez különösen fontos lehet, mivel a valporát IV készítmények felírói valószínűleg eltérnek a kiegészítő kockázatminimalizálási intézkedések bevezetése során általánosan megcélzott felíróktól. A vizuális emlékeztető bevezetését fontosnak és szükségesnek tekintik minden valporát készítmény külső csomagolásán és kiszerelesein.

Az oktatási anyagok tekintetében (azaz HCP útmutató és betegtájékoztató), szintén fontosnak tartják ezeket a valporátot és kapcsolódó anyagait tartalmazó injekciózható formájú termékek esetében, ami ezért szintén bevezetendő. A HCP útmutató valóban emlékeztetőt biztosít a HCP-knek azokról a feltételekről, amelyek a valporát beadására vonatkoznak (azaz terhesség megelőzési terv), a kockázatok megbeszélésének szükségességét a beteggel és ellenőrizni terhességi állapotát. Emellett, mivel a IV valporát készítményeket valószínűleg más HCP-k adják majd be, és nem a kezelő orvos, a termékekben megtalálható HCP útmutató elengedhetetlenül fontos, így az ilyen HCP útmutató biztosításra kerül a IV valporát tartalmú készítmények felírói számára. A női betegek esetében, lehetnek olyan helyzetek, amikor a valporát kezelést IV készítménnyel kezdeményezik (az orális valporáttal való elbocsátás előtt). Elengedhetetlen a valporáttal kapcsolatos kockázatok teljes információ bármilyen korai kommunikálása.

A DHCP terjesztésével kapcsolatban, minden forgalombahozatali engedély jogosultat az együttműködésre bátorítanak egy önálló DHCP előkészítésében és terjesztésében minden egyes Tagállamban és minden valporátot és kapcsolódó anyagokat tartalmazó forgalombahozatali engedély jogosultja marketing terméknek részt kell vennie az információ terjesztésében, függetlenül azok gyógyszerkészítményeinek beadási útvonalától. A DHCP-n keresztül a kockázatokról és az új

kontraindikációról valamint más kockázatminimalizálásról közölt információ, minden készítménynél alkalmazandó.

A betegkártya kapcsán, a CMDh tisztázza, hogy az információt emlékeztetőként szánták a valporát hosszú távú használatához. Mivel az injekciózható készítmények használatát csak rövid távon javasolják, a betegkártyának valószínűleg csak korlátozott értéke lesz. Emellett, az ilyen betegkártyát a valporátot és kapcsolódó anyagait tartalmazó gyógyszerek csomagolásához kell csatolni, ami kiegészítő emlékeztetőként szolgál az adagolás során. Azon betegek esetében, ahol a kezelés IV valporát készítménnyel javallott majd ez után térnek át az orális formájú valporát termékekre, a betegkártya mellékelve lesz az orális valporát tartalmú készítmény adagolásának idejekor. Ezért, megfontolták, hogy a betegkártya nem szükséges a beinjekciózható valporátot és kapcsolódó anyagait tartalmazó termékek esetén.

Az injekciózható valporátot és kapcsolódó termékeket tartalmazó készítmények éves kockázat elismerő űrlapja időszakos emlékeztetőként és megerősítésként szerepel a nemzőképes nőket (WCBP) érintő valporát kockázatokkal kapcsolatban. Mivel az injekciózható készítmények csak rövid távú kezelési használatra javallottak, ezt az éves megerősítési űrlapot nem tekintik relevánsnak, ezért nem alkalmazandó. Végezetül, mivel a feleket végül a nem injekciózható valporát formára állítják át, úgy döntöttek, hogy az éves felülvizsgálatot az orális kezelés RMM-ek részeként javasolják, ahol az éves kockázat elismerő űrlapot is használni fogják. Ennek következtében, az éves kockázat elismerő űrlap nem szükséges a beinjekciózható készítményeknél.

Az egyéb farmakovigilancia kapcsán, a valporátot és kapcsolódó termékeket tartalmazó termékek lehetséges kockázatait kapcsán lépésekre és vizsgálatokra valamint az RMM-ek hatékonyságának mérésére van szükség, a CMDh tisztázta, hogy ezek a vizsgálatok nem relevánsak a beinjekciózható termékekre, mivel az ezen termékekből gyűjthető információ korlátozott lenne és valószínűleg nem volna jelentős a használat rövid időtartama miatt, gyakran sürgős esetekben és csak akkor ha az orális készítmény nem adható be. Ezért, a gyógyszer használatáról szóló adaptált PASS tanulmány, a két HCP-kezt vagy betegeket érintő kérdőív, a PASS nyilvántartások a magzati rohamellenes szindróma karakterizálására olyan gyermekeknél, akik epilepszia elleni gyógyszereknek vannak kitéve a *méhen belül*, a retrospektív megfigyelési vizsgálat a szülői valporát kitétség és a veleszületett anomáliák kockázata és az idegfejlődési rendellenességek, beleértve a leszármazottakban jelentkező autizmus közötti összefüggés, valamint a megfigyelési vizsgálat a valporát kezelés elhagyásával vagy leváltásával kapcsolatos legjobb gyakorlat értékelésére és azonosítására, nem alkalmazandó a beinjekciózható készítmények esetén.

Általános következtetés

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy a valporátot és kapcsolódó anyagait tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

Ezért a CMDh a valporátot és kapcsolódó anyagait tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.