

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Prantsusmaa algatas 8. märtsil 2017 direktiivi (EÜ) nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata riskivähendusmeetmete efektiivsusega seotud probleemide mõju valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning väljastada soovitus, kas nende ravimite müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 8. veebruaril 2018 vastu soovitusel, mida seejärel arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kõnealuse menetluse jooksul ravimiohutuse riskihindamise komitee tehtud konsultatsioonide käigus ilmnisid lisaks üsasisesest ekspositsioonist tingitud teadaolevatele ja dokumenteeritud lootekahjudele mõned lisaprobleemid. Arutati isapoolsest valproaadi kasutamisest tingitud potentsiaalset mõju, potentsiaalset mõju kolmanda põlvkonna järglastele ja potentsiaalset toimet mitokondritele (mitokondriaalset toksilisust).

Hinnati valproaadi kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) naistel pärast vaginaalset ekspositsiooni valproaadiga ravitud mehe seemnevedelikuga. Saadud väärtus oli ligikaudu 25 000 korda väiksem kui AUC naisel, keda ennast ravitakse võrdse suukaudse annusega (ühekordne 500 mg suukaudne annus). Selle põhjal võib järeldada, et äärmiselt vähetõenäoline on, et meespatsiendi kasutatav valproaat võiks sel teel toimides põhjustada kõrvaltoimeid embrüole/lootele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee palus selle teoreetilise riski edasiseks iseloomustamiseks teha retrospektiivse jälgimisuuringu.

Geneetilised muutused võib jagada geenimutatsioonideks ja kromosoomianomaaliateks. Teoreetiliselt on võimalik, et spermide geenimutatsioonid kantakse järglastele edasi. Samas olid geenimutatsioonide uuringud negatiivsed. Seega ei ole seda tüüpi ülekande valproaadi korral tõenäoline. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovib selle hüpoteesi edasiseks uurimiseks teha teisi analüüse (nt *in vitro* hiire lümfoomi analüüs). Mitmed kromosoomikahjustuste analüüsid olid positiivsed. Raske kromosoomikahjustus põhjustab eeldatavalt spermi surma / fertiilsuse vähenemist, mistõttu mutatsioonide ülekannet järglastele ei toimu. Kerge kromosoomikahjustuse ülekande järglastele ei ole teada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovib teha täiendavaid uuringuid.

Epigeneetilised mehhanismid viitavad võimalusele, et gameetide geeniekspressiooni muutused kantakse üle embrüo geeniekspressioonile (nt DNA metüülimise muutused). Teoreetiliselt on see võimalik täiskasvanud meeste spermide geeniekspressiooni muutuste või embrüo arenevate idurakkude muutuste kaudu. Ühes katses näidati, et isastel hiirtel pärast histooni deatsetülaaside (HDAC) inhibiitori (mitte valproaadi) ekspositsiooni tekkinud (ühe geeni) geeniekspressiooni muutus oli jälgitav ka nende hiirte järglastel (Jia *et al.*, 2015)¹, mistõttu on see põhimõtteliselt võimalik. Mitme põlvkonna hiirtel tehtud katses näidati, et valproaadi rasedusaegne manustamine (10. päeval) tekitas kuni kolmanda põlvkonna järglastel autismisarnaseid sümptomeid ja suurendas mitme valgu ekspressiooni ajus. Teratogeensete toimete puhul sellist fenomeni ei esinenud, sest

¹ Jia, H., Morris, C.D., Williams, R.M., Loring, J.F., Thomas, E.A. 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.

esimese põlvkonna järglastel esinenud väärarenguid teise ja kolmanda põlvkonna järglastel ei täheldatud (Choi *et al.*, 2016)². Kuigi uuringuga on seotud mõned piirangud, näitab see teatud toimete esinemist mitmel põlvkonnal. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nendib, et edasine uurimistöo on vajalik, et hinnata valproaadi võimet indutseerida järglastel geeniekspressiooni põlvkonnaüleseid muutusi ja täpsustada sellest tulenevaid toimeid.

Kirjandusülevaates mitokondritele avalduva toime kohta kirjeldati teadaolevaid kõrvaltoimeid, nagu maksatoksilisus, Reye-sarnane sündroom, pankreatiit ja immuunpuudulikkus (leukopeenia). Puudub selge tõestusmaterjal, et valproaadist tingitud mitokondriaalne düsfunktsioon oleks seotud autismi tekkega. Ravimiohutuse riskihindamise komisjon on arvamusel, et praegu olemasolevate andmete põhjal ei ole vaja teha lisauuringuid mitokondriaalse düsfunktsiooni ja autismi võimaliku seose tuvastamiseks.

Euroopa eelmises ülevaates (2014)³ soovitati mitmeid patsientide ja tervishoiutöötajate teavitusmeetmeid. Nagu käesolevas menetluses läbivaadatud andmed näitavad, ei jõudnud teavitused rahuldaval määral sihtrühmani, et oluliselt mõjutada ravimi määramise praktikat.

Käesoleva esildismenetluse käigus hinnatud käimasolevast ravimikasutusauuringust saadud kasutusandmed ning ka muud andmed (uuringud, riiklikud uuringud, juhtumikirjeldused jne) näitavad, et valproaati kasutatakse erinevates liikmesriikides endiselt paljudel viljastumisvõimelistel naistel nii epilepsia kui ka bipolaarse häire näidustustel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee taotlusel konsulteeriti kõigi hiljutiste teaduslike ja kliiniliste andmete saamiseks laialdaselt kahe teadusvaldkonnaga (neuroloogia ja psühhiaatria) ning teavet koguti tervishoiutöötajatelt, naispatsientidelt endilt ja nende peredelt ning patsiendiorganisatsioonidelt (avalik arutelu, huvigruppide kohtumine), kes soovivad paremini iseloomustada valproaadi rasedusaegse kasutamisest tulenevat loote kahjustamise riski ja suurendada seonduvat teadlikkust. Nende konsultatsioonide põhjal oli ilmne, et spetsialistid on teadlikud arutatud riskidest, kuid see teave ei jõua piisavalt õigeaegselt ja efektiivselt patsientideni.

Lisaks abinõudele teadlikkuse suurendamiseks valproaadi kasutamisega seotud riskidest koostati erinevate ekspertidega konsulteerimise tulemusena selged soovitusel valproaadi kasutamise piiramise kohta. Peale selle esitati nende naiste ravimise kliiniline kogemus, kes soovivad rasestuda või on rasedad. Eelkõige esitati tervishoiutöötajate kogemus seoses valproaatravi katkestamise ja muule ravile ülemineku kohta. Usaldusväärse lisateabe saamiseks valproaatravi vahetamise ja katkestamise kohta taotles ravimiohutuse riskihindamise komitee jälgimisuuringu tegemist, et välja selgitada parimad tavad valproaatravi vahetamiseks kliinilises praktikas ja neid hinnata.

Epilepsiaga isikute raseduse-/pereplaneerimise aspektist rõhutas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et epilepsia ravis kogenud spetsialist peab valproaatravi üle vaatama ja kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi. Enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist peab kasutama ära kõik võimalused muule ravile üleminekuks. Kui ravi vahetamine ei ole võimalik, peab naist täiendavalt nõustama seoses valproaadi riskidega sündimata lapsele, et toetada naise teavitatud pereplaneerimisotsust.

² Choi, C.S., Gonzales, E.L., Kim, K.C., Yang, S.M., Kim, J.W., Mabunga, D.F., *et al.* The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 2016 Nov 7; 6: 36250

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Eelöeldut arvestades soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta ravimiteavet ning eelkõige lisada vastunäidustus ravimi kasutamise kohta viljastumisvõimelistel naistel, kui täidetud ei ole raseduse ennetamise programmi tingimused, ning edastada vastav teave tervishoiutöötajatele ühise tervishoiutöötajate teatise kaudu. Et kasutamisega on seotud oluline risk kogu elu kestva kahju tekkimiseks, rakendatakse rasedusaegse valproaadiekspositsiooni ennetamiseks raseduse ennetamise programmi. Teavitamine on vajalik, et tagada tervishoiutöötajate ja patsientide informeeritus valproaadiga seotud riskidest rasedatel ja viljastumisvõimelistel naistel ning meetmetest, mis on vajalikud valproaadi ekspositsiooniriski minimeerimiseks raseduse ajal. Ravimiohutuse riskihindamise komitee kordas, et asjakohastel juhtudel saadetakse kõikidesse liikmesriikidesse ühtne teabematerjal. Müügiloo hoidjaid innustatakse koostööle riiklike pädevate asutustega, et lihtsustada selle teabematerjali levitamist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas parandada tervishoiutöötajate juhendit veendumaks, et valproaadi määrajad oleksid teadlikud riskidest, mis on seotud ravimi kasutamisega tüdrukutel, viljastumisvõimelistel ja rasedatel naistel, ning nõudis patsientide asjakohast teavitamist nendest riskidest. Juhend peab selgitama raseduse ennetamise programmi ja tingimusi, mis peavad olema täidetud enne valproaatri alustamist. Juhendisse tuleb lisada, et tüdrukutel, kellel on tekkinud menstruatsioon, ja viljastumisvõimelistel naistel peab vähemalt üks kord aastas üle vaatama valproaatri vajaduse ja kaaluma muid ravivõimalusi. Peale selle peab juhend ravimi määrajatele selgitama põhitõimeid valproaadi kasutamisega seotud riskide leevendamiseks ravi saavatel tüdrukutel ja naistel, kasutades patsiendijuhendit ja riskiteadvustusvormi. Tervishoiutöötajate juhend peab sisaldama soovitusi teavitada valproaati kasutavate noorte tüdrukute vanemaid, et pärast menstruatsiooni ilmnemist tütrele on vaja võtta ühendust spetsialistiga, et raseduse planeerimisel on vaja ravi vahetada ning et vähemalt üks kord aastas peab läbi vaatama riskiteadvustusvormi ja patsiendikaardi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitab kõikides liikmesriikides valproaati kasutavatel patsientidel kasutusele võtta patsiendikaardi. Patsiendikaardil olev teave peab olema lühike ja lakooniline ning sisaldama teavet ravimi efektiivsuse, aga ka rasedusaegsest kasutamisest tingitud kahjude kohta sündimata lapsele. Patsiendikaardile peab olema märgitud vajadus kasutada ravi ajal pidevalt efektiivset rasestumisvastast meetodit ja esitatud iga-aastase kontrolli meeldetuletus. Lisatud peavad olema nõuanded katkestusteta ravi kohta ja vajadus võtta ühendust arstiga raseduse planeerimise või kahtluse korral. Patsiendikaart peab olema kinnitatud ravimi väliskarbile, et see meenutaks apteekri ja patsiendi arutelu ravimi väljastamise ajal.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitab täiendada ja parandada valproaati kasutavate tüdrukute, noorukite ja naiste patsiendijuhendit. Patsiendijuhendis peab olema esitatud põhjalik teave valproaadi ja sarnaste nimetuste emakasisesest ekspositsioonist tingitud riskide kohta sündimata lapsele, üksikasjalik info rasedusaegse valproaadi ekspositsiooni vältimiseks vajaliku raseduse ennetamise programmi kohta ning rasestumise või rasestumise soovi korral nõutavad meetmed. Adekvaatse teabe edastamiseks peab juhend olema kohandatud naise erinevate eluolukordade jaoks, olema eakohane ning hõlmama järgmisi etappe: ravimi esmakordne määramine; valproaatri jätkamine naistel, kes ei proovi last saada; valproaatri jätkamine viljastumisvõimelistel naistel, kes proovivad last saada; rasedus (planeerimata rasedus) valproaatri ajal. See juhend tuleb anda patsiendile.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle ka iga-aastase riskiteadvustusvormi, mida spetsialist peab kasutama ja mille kasutamist dokumenteerima valproaatri alustamise ja seejärel üks kord aastas ravi ülevaatamise ajal.

Võttes arvesse kogu tõendusmaterjali ning piiratud teabega olukordi, taotles ravimiohutuse riskihindamise komitee mitme abinõu rakendamist riski täiendavaks iseloomustamiseks, riskiteadlikkuse tõstmiseks, ravimi kasutamise piiramiseks ja praegu pakutud abinõude efektiivsuse mõõtmiseks. Käimasolevat ravimikasutusuuringut peab kohandama, et jätkata uuendatud

riskivähendusmeetmete, sealhulgas raseduse ennetamise programmi tingimuste efektiivsuse hindamist ja täpsemalt iseloomustada valproaadi määramise praktikat. Tervishoiutöötajate hulgas tuleb teha uuring, milles hinnatakse nende teadmisi ja käitumist seoses ravimiteabe uute piirangutega ning küsitakse ühise tervishoiutöötajate teatise ja teabematerjalide kättesaamise kohta. Teine uuring on suunatud patsientidele, et hinnata teabematerjalide kättesaamist. Tuleb teha ka turuletulekujärgne ohutusuuring, eelistatavalt olemasolevate registriandmete põhjal, et täpsemalt iseloomustada loote antikonvulsandi sündroomi lastel, kes on olnud üsas eksponeeritud valproaadile, võrreldes teiste epilepsiavastaste ravimitega. Et parandada teadmisi isa valproaadiekspositsiooni ning kaasasündinud anomaaliate ja neuroloogilise arengu häirete, sealhulgas autismi riskidest järglastel, soovitati teha retrospektiivne jälgimisuuring. Lisaks tehakse jälgimisuuring, milles hinnatakse ja identifitseeritakse valproaatravi katkestamise ja vahetamise parimad tavad.

Müügiloa hoidjaid julgustatakse tegema koostööd nõutud abinõude juurutamisel ja ühisuuringute teostamisel.

Menetluse ajal konsulteeritud patsiendid ja perekonnaliikmed soovisid, et välispakendile lisataks visuaalne meemespea, mis hoiataks naisi kahjustest sündimata lapsele ja annaks samaaegselt nõu efektiivsete rasedustumisvastaste meetodite kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli nõus, et välispakendil olev visuaalne meemespea on oluline patsiendi hoiatamiseks riskist ja arstiga konsulteerimise vajadusest, ning taotles välispakendile visuaalse meemespea lisamist. Lisaks kastis olevale tekstile võib see sisaldada sümbolit/piktogrammi, mille üksikasjad otsustatakse riiklikul tasandil.

Arvestades arutatud ohutusküsimusi ja rasedusaegse kokkupuute vähendamisele suunatud riskivähendusmeetmete komplekti, peavad kõik müügilubade hoidjad kehtestama riskijuhtimiskava.

Asjaomased ravimid jäävad edasi täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite loetellu.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutas valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite hindamiseks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus kõiki valproaadi ja sarnaste ainete kohta esitatud andmeid, võttes arvesse teratogeensuse ja neuroloogilise arengu häirete riske, ravimi kasutamist kliinilises praktikas ning kehtivate riskivähendusmeetmete efektiivsust. Andmed hõlmasid müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid ning neuroloogia ja psühhiaatria teadusekspertide nõuanderühmadelt saadud tulemusi. Peale selle kaalus ravimiohutuse riskihindamise komitee patsiendiorganisatsioonide, patsientide, perekondade ja hooldajate arvamusi ning tervishoiutöötajate arvamusi, mis pärinesid avalikust arutelust ja kohtumiselt sihtrühmadega.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas, et valproaadi ja sarnaste nimetuste üsasisest ekspositsiooni seostatakse järeלטulijatel arenguhäirete ja kaasasündinud anomaaliate suurema riskiga. Riski kohta olulist uut teavet ei esitatud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et praegu kehtivad riskivähendusmeetmed ei ole olnud piisavalt efektiivsed valproaadi ja sarnaste nimetuste soovimatu emakasisese ekspositsiooni ennetamiseks kõikidel näidustustel kasutamisel.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et valproaati või sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite riskivähendusmeetmeid peab tugevdama, lisades vastunäidustuse ravimi kasutamise kohta viljastumisvõimelistel naistel ja tüdrukutel kõigil näidustustel (epilepsia, bipolaarne häire ja migreeni profülaktika), kui täidetud ei ole raseduse ennetamise programmi tingimused.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et raseduse ennetamise programmis tuleb märkida, et epilepsia näidustuse korral peab juhul, kui naine planeerib rasestumist, epilepsiaravis kogenud arst valproaatravi üle vaatama ja kaaluma muid ravivõimalusi. Enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist peab ammandama kõik võimalused muule ravile üleminekuks. Kui ravi vahetamine ei ole võimalik, peab naist täiendavalt nõustama seoses valproaadi riskidega sündimata lapsele, et toetada naise teavitatud pereplaneerimisotsust.
- Epilepsiaraviks kasutamise kohta järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need ravimid on vastunäidustatud, v.a juhul, kui puudub muu sobiv ravivõimalus. Raseduse ajal on vastunäidustatud nende ravimite kasutamine bipolaarse häire ravis ja migreeni profülaktikas.
- Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha ravimiteabes muud muudatused, näiteks lisada hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel ja uuendada teavet rasedusaegse ekspositsiooniga seotud riskide kohta, et teavitada paremini tervishoiutöötajaid ja patsiente.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et vaja on uuendada teabematerjale, mille eesmärk on patsientide ja tervishoiutöötajate täielik informeerimine valproaadi üsasise ekspositsiooni riskidest sündimata lapsele, ja kehtestada täiendavad riskivähendusmeetmed, nagu visuaalne meespea välispakendil, patsiendikaart ja riskiteadlikkuse tõstmise vorm, milles kinnitatakse tutvumist riskiteabega ja kontratseptsiooni vajadusega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas teha turuletulekujärgsed uuringud riskivähendusmeetmete efektiivsuse hindamiseks. Riskihindamise komitee leppis kokku tervishoiutöötajate otseteavituse põhipunktid ja levitamise ajakava.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi olemasoleva teadusliku tõendusmaterjali, mis käsitles väärarengute ja neuroloogilise arengu häirete riski järglastel pärast isapoolset ekspositsiooni ning väärarengute ja neuroloogilise arengu häirete riski kolmanda põlvkonna järglastel, ja oli arvamusel, et enne järelduste tegemist tuleb teha täiendavad uuringud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee taotles turuletulekujärgsete uuringute tegemist.

Eelöeldut arvesse võttes otsustas komitee, et valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on soodne eeldusel, et müügilubadele kehtestatakse kokkulepitud tingimused ja et arvesse võetakse ravimiteabes tehtud kokkulepitud muudatusi ja muid riskivähendusmeetmeid.

Seega soovitab inimravimite komitee muuta valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis arvesse kirjavahetust valproaati sisaldavate (intravenoosselt) süstitavate ravimvormide müügiloa hoidjaga (Laboratoires Aguettant, Prantsusmaa) ja taotles suuremat selgust ravimiohutuse järelevalve ja riskivähendusmeetmete kehtestamise kohta, mille ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis vastu intravenoosse ravimvormi kohta, mis on näidustatud epilepsia ajutiseks raviks, kui suukaudne manustamine ei ole võimalik.

Müügiloa hoidja küsis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmalt selgitusi ravimiohutuse riskihindamise komitee tulemuste kohaldamise kohta süstitavatele ravimvormidele, et täpsemalt eristada tavapäraseid/täiendavaid riskivähendusmeetmeid, mida tuleb kasutada mittesüstitavate ravimite ja süstitavate ravimite korral.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm selgitas, et ravimiteabe muudatused ja muud rutiinsed abinõud, millega kõiki tervishoiutöötajaid ja patsiente teavitatakse valproaadi rasedusaegsest kasutamisest tingitud riskidest lootele, kehtivad kõigile valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavatele ravimitele sõltumata manustamisest. Peale selle peab kõigi ravimite jaoks olema kehtestatud riskijuhtimiskava.

Mis puudutab järgmisi riskivähendusmeetmeid, siis täpsustas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et

seoses visuaalse meelepeaga välispakendil ollakse arvamusel, et tervishoiutöötajatele tuleb meelde tuletada, et valproaati ei tohi kasutada viljastumisvõimelistel naistel, kes ei täida raseduse ennetamise programmi nõudeid, ega rasedatel patsientidel, algatades seega patsientidega arutelu valproaadi riskidest. See võib olla eriti oluline, sest intravenoosse valproaadi määravad eeldatavalt erinevad ravimi tavapäraest määrajatest, kes on täiendavate riskivähendusmeetmete kehtestamise sihtrühm. Visuaalset meelepead peetakse oluliseks ja nõutav on selle kasutamine valproaadi mis tahes ravimvormi välispakendil.

Seoses teabematerjalidega (nt tervishoiutöötajate juhend ja patsiendijuhend) ollakse arvamusel, et need on asjakohased ka valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate süstitavate ravimite jaoks ja seega laieneb see nõue ka süstitavatele ravimvormidele. Tervishoiutöötajate juhend meenutab tervishoiutöötajale valproaadi manustamise tingimusi (nt raseduse ennetamise programm) ja vajadust arutada patsiendiga riske ning kontrollida patsiendi rasedust / rasestumise soovi. Et valproaadi intravenoosseid ravimvormi manustavad tõenäoliselt teised tervishoiutöötajad kui valproaati tavaliselt määravad arstid, on tervishoiutöötaja juhendi olemasolu nende ravimite kohta hädavajalik ja seega edastatakse tervishoiutöötajate juhend ka valproaati sisaldavate intravenoosete ravimvormide määrajatele. Naispatsientide puhul võivad esineda olukorrad, kus valproaatravi alustatakse intravenoosse ravimvormiga (enne suukaudse valproaadi kasutamise lubamist). Hädavajalikuks peetakse valproaadiga seotud riskide koguteabe varast edastamist.

Seoses ühise tervishoiutöötajate teatise levitamisega julgustatakse kõiki müügilubade hoidjaid tegema koostööd sellise teatise ettevalmistamisel ja levitamisel kõigis liikmesriikides. Kõik valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite müügilubade hoidjad peavad osalema teabe

levitamises sõltumata sellest, kuidas nende turustatavat ravimit manustatakse. Ühises tervishoiutöötajate teatises olev teave riskide ja uute vastunäidustuste ja muude riskivähendusmeetmete kohta kehtib kõigi ravimvormide korral.

Patsiendikaardiga seoses täpsustas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et teabe eesmärk on toimida valproaadi pikaajalise kasutamise meelespeana. Et süstitavad ravimvormid on näidustatud ainult lühiajaliseks kasutamiseks, on patsiendikaardil selles kontekstis tõenäoliselt ainult piiratud väärtus. Patsiendikaart kinnitatakse valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite pakendile ja see toimib täiendava meelespeana ravimi väljastamise ajal. Patsientidel, kellel ravi alustatakse valproaadi intravenoosse ravimvormiga ja seejärel jätkatakse valproaadi suukaudse ravimvormiga, täidetakse patsiendikaart valproaati sisaldavate suukaudsete ravimite väljastamise ajal. Seega ollakse arvamusel, et valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate süstitavate ravimvormide jaoks ei ole patsiendikaart vajalik.

Valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate süstitavate ravimvormide iga-aastane riskiteadvustusvorm toimib perioodilise meelespeana ja aitab teadvustada valproaadi kasutamise riske viljastumisvõimelistel naistel. Et süstitavad ravimvormid on näidustatud lühiajaliseks kasutamiseks lühikese ravikestuse jooksul, ei peeta iga-aastase riskiteadvustusvormi kasutamist asjakohaseks ja seega seda ei kohaldata. Et aga patsient viiakse lõpuks üle ravile valproaadi mittesüstitava vormiga, peab ravi iga-aastane ülevaatamine toimuma vastavalt suukaudse ravi riskivähendusmeetmetele, mille raames kasutatakse iga-aastast riskiteadvustusvormi. Seega ei ole süstitavate ravimvormide korral nõutav iga-aastase riskiteadvustusvormi kasutamine.

Seoses teiste ravimiohutuse järelevalve toimingutega ja valproaati ning sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite potentsiaalsete riskide uurimiseks ja riskivähendusmeetmete efektiivsuse mõõtmiseks vajalike täiendavate uuringutega täpsustas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et need uuringud ei ole süstitavate ravimvormide jaoks asjakohased, sest nende ravimite kohta uuringutest kogutav teave on piiratud ega ole tõenäoliselt tähenduslik, võttes arvesse süstitavate ravimite lühikest kasutuskestust, mis toimub sageli erakorralises olukorras ja ainult juhul, kui suukaudseid ravimvorme ei saa manustada. Seega ei peeta süstitavate ravimvormide jaoks vajalikuks teha ravimi kasutamisega seotud kohandatud turuletulekujärgset ohutusuuringut, kahte tervishoiutöötajate või patsientide uuringut, registripõhist turuletulekujärgset ohutusuuringut loote antikõnulsandi sündroomi iseloomustamiseks antiepileptilistele ravimitele üsasiseselt eksponeeritud lastel, retrospektiivset jälgimisuuringut seose leidmiseks isapoolse valproaadiekspositsiooni ning kaasasündinud anomaaliate ja neuroloogilise arengu häirete, sealhulgas järglaste autismi vahel, ega jälgimisuuringut valproaatravi katkestamise ja vahetamise parima tava hindamiseks ja identifitseerimiseks.

Üldised järeldused

Seega on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on soodne eeldusel, et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta valproaati ja sarnaseid nimetusi sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.