

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους
επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC**

Επιστημονικά πορίσματα και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) εξέτασε την ακόλουθη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες:

1. - Σύσταση της PRAC

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από προκλινικές μελέτες, φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, βιβλιογραφικές δημοσιεύσεις και αυθόρμητες αναφορές, καθώς και τις γνώμες των αρμόδιων ειδικών (νευρολόγων, ψυχιάτρων, νευρολόγων-παιδοψυχιάτρων, μαιευτήρων, κ.λπ) σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού και των σχετικών ουσιών σε παιδιά θηλυκού φύλου, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και έγκυες γυναίκες. Για τη σύσταση της επιτροπής ελήφθησαν επίσης υπόψη οι γνώμες ασθενών, οικογενειών, φροντιστών και επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τις επιπλοκές, την κατανόηση και την επίγνωση των κινδύνων που συνδέονται με την ενδομήτρια έκθεση στο βαλπροϊκό.

Η διαδικασία εξέτασης επιβεβαίωσε τον ήδη γνωστό κίνδυνο τερατογένεσης που σχετίζεται με τη χρήση βαλπροϊκού σε έγκυες γυναίκες. Από τα δεδομένα μιας μετα-ανάλυσης (περιλαμβανομένων μελετών αρχείων και κοόρτης) προκύπτει ότι στο 10,73% των παιδιών επιληπτικών γυναικών που έλαβαν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά την κύηση έχουν εμφανιστεί συγγενείς δυσπλασίες [ΔΕ (διάστημα εμπιστοσύνης) 95%: 8,16-13,29]¹. Το συγκεκριμένο ποσοστό κινδύνου είναι αυξημένο σε σύγκριση με το ποσοστό μειζόνων συγγενών δυσπλασιών στον γενικό πληθυσμό, το οποίο ανέρχεται σε 2-3%. Αν και ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί μια ανώτατη δόση κάτω από την οποία δεν υφίσταται κίνδυνος. Η συχνότητα του κινδύνου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη με το βαλπροϊκό από ό,τι με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ελασσόνων και μειζόνων συγγενών δυσπλασιών σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν θεραπεία με βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις συνηθέστερες δυσπλασίες συγκαταλέγονται οι δυσπλασίες του νευρικού σωλήνα, η δυσμορφία του προσώπου, η σχιστία του άνω χείλους και της υπερώας (λαγόχειλο και λυκόστομα), η κρανιοστένωση, δυσπλασίες στο καρδιακό, νεφρικό και ουρογεννητικό σύστημα, δυσπλασίες των άκρων (περιλαμβανομένης της αμφοτερόπλευρης απλασίας της κερκίδας) και πολλαπλές ανωμαλίες σε διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ενδομήτρια έκθεση στο βαλπροϊκό μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη νοητική και σωματική ανάπτυξη του εκτιθέμενου εμβρύου. Αν και ο κίνδυνος φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενος, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό μιας ανώτατης δόσης κάτω από την οποία δεν υφίσταται κίνδυνος. Η περίοδος της κύησης κατά την οποία το έμβρυο διατρέχει κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί με ακρίβεια, όπερ σημαίνει ότι ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί καθόλη τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας έδειξαν καθυστέρηση στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης, όπως η ομιλία και η βάδιση, μειωμένες νοητικές

¹ Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

ικανότητες, μειωμένες γλωσσικές ικανότητες (ομιλία και κατανόηση) και προβλήματα μνήμης σε ποσοστό 30-40% των παιδιών αυτών ^{2,3,4,5}.

Οι μετρήσεις του δείκτη νοημοσύνης (IQ) σε παιδιά σχολικής ηλικίας (6 ετών) με ιστορικό ενδομήτριας έκθεσης στο βαλπροϊκό ήταν κατά μέσο όρο χαμηλότερες κατά 7-10 βαθμούς από τις μετρήσεις παιδιών που είχαν εκτεθεί σε άλλα αντιεπιληπτικά. Αν και δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί ο ρόλος παραγόντων σύγχυσης, σύμφωνα με στοιχεία που έχουν προκύψει για παιδιά τα οποία εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό ο κίνδυνος νοητικής βλάβης μπορεί να είναι ανεξάρτητος του δείκτη νοημοσύνης της μητέρας⁶.

Τα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις είναι περιορισμένα.

Υπάρχουν επίσης δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν ότι τα παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο (σχεδόν τριπλάσιο) διαταραχών του αυτιστικού φάσματος και παιδικού αυτισμού σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό της μελέτης. Σύμφωνα με περιορισμένα δεδομένα, τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό εντός της μήτρας είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συμπτώματα διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)^{7,8,9}.

Η PRAC έλαβε υπό σημείωση ότι το βαλπροϊκό θεωρείται αποτελεσματικό φάρμακο στη θεραπεία της επιληψίας και των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή, αμφότερες εκ των οποίων είναι σοβαρές παθήσεις και ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή εάν δεν ελεγχθούν επαρκώς. Βάσει των κλινικών δεδομένων και των εκτιμήσεων των αρμόδιων ειδικών, εξήχθη το συμπέρασμα ότι είναι σκόπιμο το βαλπροϊκό να παραμείνει μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών των γυναικών ασθενών, αλλά μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες έχουν δοκιμαστεί και αποτύχει άλλες θεραπευτικές εναλλακτικές. Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το βαλπροϊκό και οι σχετικές ουσίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και των μανιακών επεισοδίων της διπολικής διαταραχής σε παιδιά θηλυκού φύλου, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και έγκυες γυναίκες, εκτός εάν δεν είναι αποτελεσματικές ούτε ανεκτές άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Η PRAC έλαβε υπό σημείωση ότι σε ορισμένα κράτη μέλη το βαλπροϊκό έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για την προληπτική θεραπεία επεισοδίων ημικρανίας. Δεδομένων των κινδύνων που ενέχει η χρήση βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της κύησης και των διαθέσιμων θεραπευτικών εναλλακτικών για την αντιμετώπιση επεισοδίων οξείας ημικρανίας, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το βαλπροϊκό πρέπει να αντενδείκνυται για την προληπτική θεραπεία επεισοδίων ημικρανίας κατά την κύηση ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης.

Η PRAC έλαβε υπόψη τις ανησυχίες που εκφράστηκαν από ασθενείς περί μειωμένης επίγνωσης των κινδύνων που συνδέονται με την ενδομήτρια έκθεση στο βαλπροϊκό. Η PRAC συμφώνησε ότι, για την πλήρη κατανόηση των κινδύνων, απαιτείται η κοινοποίηση στοχευμένων και κατάλληλων πληροφοριών στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και η κατάρτιση του αντίστοιχου υλικού.

Στο πλαίσιο αυτό, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, περιλαμβανομένης της προσθήκης κειμένου στο οποίο θα αναφέρονται οι μέχρι στιγμής γνωστοί

² Meador KJ, et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ et al.; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013, 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ et al.; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011, 22(2):240-246

κίνδυνοι των διαταραχών της ανάπτυξης και των συγγενών δυσπλασιών, καθώς και την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε την κατάρτιση εκπαιδευτικού υλικού για την ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με το βαλπροϊκό σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς και με τα μέτρα που είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Στο υλικό αυτό περιλαμβάνονται ένας οδηγός συνταγογράφησης, ένα φυλλάδιο για τους ασθενείς και πληροφορίες οι οποίες θα διασφαλίζουν την εξοικείωση και την ενημέρωση των συνταγογράφων και των ασθενών όσον αφορά τους κινδύνους.

Η PRAC ζήτησε επίσης τη διενέργεια μελέτης χρήσης του φαρμάκου προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και να χαρακτηριστούν περαιτέρω τα πρότυπα συνταγογράφησης του βαλπροϊκού.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για παιδιά θηλυκού φύλου, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και έγκυες γυναίκες υπό θεραπεία με βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν και οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) γραπτώς και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, καθώς και η γνώμη της επιστημονικής συμβουλευτικής επιτροπής σε θέματα νευρολογίας. Επιπλέον, η PRAC έλαβε υπόψη τις γνώμες των ασθενών, των οικογενειών, των φροντιστών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας όσον αφορά την κατανόηση και την επίγνωση των κινδύνων που συνδέονται με την ενδομήτρια έκθεση στο βαλπροϊκό.
- Η PRAC έκρινε ότι η ενδομήτρια έκθεση στο βαλπροϊκό και στις σχετικές ουσίες συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχών στην ανάπτυξη του εμβρύου. Η PRAC επιβεβαίωσε επίσης τον γνωστό κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το βαλπροϊκό και οι σχετικές ουσίες δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά θηλυκού φύλου, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και έγκυες γυναίκες, εκτός εάν οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές δεν είναι αποτελεσματικές ή δεν είναι ανεκτές, στις ακόλουθες ενδείξεις:
 - - Θεραπεία πρωτοπαθώς γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων, δευτεροπαθώς γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων και εστιακών επιληπτικών κρίσεων
 - - Θεραπεία μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό. Η συνέχιση της θεραπείας μετά το μανιακό επεισόδιο μπορεί να είναι εφικτή σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο βαλπροϊκό για την οξεία μανία.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το βαλπροϊκό και οι σχετικές ουσίες πρέπει να αντενδείκνυνται για την προληπτική θεραπεία επεισοδίων ημικρανίας κατά την κύηση και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με βαλπροϊκό.
- Η PRAC εισηγήθηκε την περαιτέρω τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος μέσω της προσθήκης προειδοποιήσεων, προφυλάξεων και επικαιροποιημένων πληροφοριών σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με την έκθεση κατά την κύηση, με σκοπό την καλύτερη ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των γυναικών.
- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως η κατάρτιση εκπαιδευτικού υλικού για την καλύτερη ενημέρωση των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τους κινδύνους και η διενέργεια μελέτης χρήσης του φαρμάκου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Συν τοις άλλοις, καθορίστηκαν τα βασικά στοιχεία για την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμα για τη διανομή της.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες και αναφέρονται στο

παράρτημα I. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα III της σύστασης της PRAC.

Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, σύμφωνα με τους όρους των αδειών κυκλοφορίας και κατόπιν των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος, ανάλογα με την περίπτωση, και της εφαρμογής των λοιπών συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες παραμένει θετική.

2. - Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Παρόλα αυτά, η CMDh επεσήμανε ότι η διαδικασία παραπομπής επικεντρώθηκε στους κινδύνους που ενέχουν το βαλπροϊκό και οι σχετικές ουσίες για έγκυες γυναίκες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ενώ η σχέση οφέλους-κινδύνου για το βαλπροϊκό και τις σχετικές ουσίες αξιολογήθηκε μόνο για τον συγκεκριμένο υποπληθυσμό και όχι για όλες τις ενδείξεις στον γενικό πληθυσμό.

Η CMDh εκτιμά ότι η προθεσμία υποβολής του πρωτοκόλλου της μελέτης χρήσης του φαρμάκου πρέπει να παραταθεί προκειμένου να δοθεί στους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας το περιθώριο να διενεργήσουν κοινή μετεγκριτική μελέτη (βλ. Παράρτημα III). Επιπλέον, η CMDh διευκρίνισε ότι η μελέτη πρέπει να διεξαχθεί σε περισσότερα από ένα κράτη μέλη.

Η CMDh πρότεινε επίσης νέα προθεσμία για την αποστολή της άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας προκειμένου αυτή να τεθεί στη διάθεση των παραληπτών το δυνατόν συντομότερο.

Η CMDh προσέθεσε διευκρίνιση σχετικά με τον πληθυσμό τον οποίο αφορούν οι συστάσεις, στον οποίο συμπεριλαμβάνονται και οι έφηβες (ηλικίας 12 έως 16-18 ετών), σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή E11 της Διεθνούς Διάσκεψης Εναρμόνισης (ICH) σχετικά με την ηλικιακή ταξινόμηση του παιδιατρικού πληθυσμού¹⁰.

Η CMDh συμπεριέλαβε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος διευκρίνιση σχετικά με τη χρήση σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης ώστε να αποφευχθούν υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η CMDh έκρινε επίσης σκόπιμη την αναθεώρηση του πρώτου μέρους του φύλλου οδηγιών χρήσης για λόγους σαφήνειας. Το προηγούμενο κείμενο της προειδοποίησης σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με το βαλπροϊκό κατά την κύηση συνοψίστηκε και τοποθετήθηκε εντός ορθογώνιου πλαισίου. Αυτή είναι η μορφοποίηση που χρησιμοποιείται και στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στο υπόλοιπο κείμενο των πληροφοριών του προϊόντος προστέθηκαν, για λόγους σαφήνειας, και ορισμένες συντακτικές τροποποιήσεις μικρής έκτασης.

Συμφωνία της CMDh

Έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της PRAC που διατυπώθηκαν στις 9 Οκτωβρίου 2014 βάσει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh αποφάσισε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές

¹⁰ ICH. Κατευθυντήρια γραμμή E11 σχετικά με την κλινική μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων στον παιδιατρικό πληθυσμό. Τρέχουσα έκδοση του σταδίου 4 του Ιουλίου 2000.

ουσίες. Οι αντίστοιχες παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα III , οι δε όροι ορίζονται στο Παράρτημα IV.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα V.