

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΟΞΥ/ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ (βλ. Παράρτημα Ι)

Η διπολική διαταραχή είναι σοβαρή πνευματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια μανίας και κατάθλιψης. Πρόκειται για υποτροπιάζουσα συναισθηματική νόσο αποτέλεσμα της οποίας είναι η σημαντική δυσχέρεια και η δυσλειτουργία, αξιολογείται δε ως μία εκ των 30 κορυφαίων αιτιών αναπηρίας σε ολόκληρο τον κόσμο.

Η θεραπεία της διπολικής διαταραχής συνίσταται στη διαχείριση του τρέχοντος επεισοδίου διακύμανσης της διάθεσης και στην πρόληψη της υποτροπής επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης. Παρά το ότι η παθογένεση της διπολικής διαταραχής παραμένει ασαφής, είναι γνωστό ότι οι σταθεροποιητές διάθεσης, όπως το βαλπροϊκό, μπορούν να αποτρέψουν την υποτροπή της.

Μεταξύ των σταθεροποιητών της διάθεσης, το λίθιο είναι αυτό με το πλέον μακρόχρονο ιστορικό σχετικά με τις επιδόσεις και, συνεπώς, αποτελεί εύλογα θεραπεία πρώτης επιλογής. Εντούτοις, πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι έως και το 40% των ασθενών με διπολική διαταραχή δεν αποκρίνονται ή αποκρίνονται μερικώς στη θεραπεία λιθίου. Επιπλέον, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους της συγκεκριμένης ουσίας. Τα αντισπασμωδικά φάρμακα αποτελούν όλο και περισσότερο εναλλακτική θεραπεία.

Το βαλπροϊκό είναι μια ευρέως γνωστή αντιεπιληπτική ουσία. Στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ το βαλπροϊκό διαθέτει και άδεια κυκλοφορίας (ως βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο, βαλπροϊκό ημινάτριο) για τη θεραπεία ασθενών με διπολική διαταραχή (εγκεκριμένο σε 25 ευρωπαϊκές χώρες, σε 21 εκ των οποίων με ένδειξη θεραπείας πρώτης γραμμής).

Οι Κάτω Χώρες ήγειραν ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφαλή χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό για την οξεία θεραπεία μανιακών επεισοδίων και την πρόληψη της υποτροπής επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Επισημάνθηκε ότι ενώ η ένδειξη υπάρχει σε πολλά κράτη μέλη, η συνεχής αποτελεσματικότητα στην οξεία μανία και στην πρόληψη της υποτροπής των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης δεν έχει καταδειχθεί σαφώς σε καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες που πληρούν τις απαιτήσεις του επεξηγηματικού σημειώματος της CHMP σχετικά με την κλινική διερεύνηση φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία και την πρόληψη της διπολικής διαταραχής (CPMP/EWP/567/98).

1. Αποτελεσματικότητα

1.1 Μανία

Για την υποστήριξη της ένδειξης περί διπολικής διαταραχής οι ΚΑΚ υπέβαλαν διάφορες δημοσιευμένες μελέτες. Τα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής προέρχονται από δεκαέξι τυχαιοποιημένες συγκριτικές, διπλές-τυφλές ή ανοικτές κλινικές μελέτες.

Στις συγκεκριμένες μελέτες μετείχαν περίπου 2.500 ασθενείς, εκ των οποίων πάνω από 1.400 έλαβαν βαλπροϊκό. Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη αντιπροσωπεύει μία από τις μεγαλύτερες βάσεις δεδομένων κλινικής μελέτης που σχετίζεται με τη φαρμακοθεραπεία της διπολικής διαταραχής. Επιπλέον, το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται ως συγκριτική θεραπεία αναφοράς σε πολλές μελέτες φάσης ΙΙΙ που αφορούν άτυπα αντιψυχωτικά φάρμακα για τη θεραπεία και την πρόληψη της μανίας.

Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές που υποβλήθηκαν και βάσει μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, διάρκειας τριών εβδομάδων, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στην οξεία θεραπεία των μανιακών επεισοδίων είναι τεκμηριωμένη. Υπάρχουν επίσης ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία για τη διατήρηση της επίδρασης της θεραπείας οξέος μανιακού επεισοδίου (έως 12 εβδομάδες), παρά το ότι οι μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων στερούνται σκέλους εικονικού φαρμάκου, κάτι που αποτελεί μειονέκτημα. Με άλλα λόγια, οι μελέτες που διενεργήθηκαν καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στη θεραπεία της οξείας μανίας για περισσότερο από 21 ημέρες, τα αποδεικτικά στοιχεία όμως για τη διατήρηση της θεραπευτικής επίδρασης έως και 12 εβδομάδες θεωρούνται ανεπαρκή.

Λόγω των περιορισμένων και ανεπαρκών δεδομένων από τις κλινικές μελέτες, η ανάλυση των οποίων βασίστηκε σε σχετικά παλιές κλινικές μελέτες, σύμφωνα με τη σύσταση της CHMP για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό, η ένδειξη πρέπει να προσαρμοστεί ως εξής:

«Θεραπεία του μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό. Η συνέχιση της θεραπείας μετά το μανιακό επεισόδιο θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο βαλπροϊκό για την οξεία μανία».

1.2 Πρόληψη υποτροπής επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης

Σε ό,τι αφορά με την πρόληψη της υποτροπής των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης, τα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού βασίζονται κυρίως σε δύο διπλές-τυφλές μελέτες με διάρκεια διατήρησης 52 εβδομάδων και 20 μηνών αντίστοιχα (Bowden et al., 2000 και Calabrese et al., 2005).

Οι μετρήσεις διαφόρων δευτερευόντων αποτελεσμάτων είχαν καλύτερη έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν λίθιο ή εικονικό φάρμακο, ενώ η μελέτη κατά Bowden που ήταν ελεγχόμενη με λίθιο και εικονικό φάρμακο δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το κριτήριο πρωτεύοντος αποτελέσματος (χρόνος έως την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου με διακύμανση της διάθεσης). Μετά από 12 μήνες θεραπείας, κατόπιν της εκδήλωσης μανιακού επεισοδίου, το 41% των ασθενών που έλαβαν βαλπροϊκό ήταν ακόμα σε φάση ύφεσης σε σύγκριση με το 24% των ασθενών που έλαβαν λίθιο και το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Για τη μεγάλη μελέτη κατά Bowden διενεργήθηκαν εκ των υστέρων αναλύσεις. Ενώ στην αρχική ανάλυση ο χρόνος έως την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου με διακύμανση της διάθεσης ή επεισοδίου κατάθλιψης αντίστοιχα δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας, οι εκ των υστέρων αναλύσεις καταδεικνύουν ότι η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω επεισοδίου με διακύμανση της διάθεσης στους ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό ήταν σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με του ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η αντίστοιχη διαφορά στους ασθενείς που έλαβαν λίθιο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στη μελέτη δύο βραχιόνων κατά Calabrese και συνεργάτες (2005) οι ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό είχαν καλύτερες επιδόσεις σε διάφορες παραμέτρους αποτελεσματικότητας συγκριτικά προς τους ασθενείς που έλαβαν λίθιο (στατιστικά μη σημαντική διαφορά). Εντούτοις, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν λίθιο παρουσίασαν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες (τρόμο, πολυουρία, πολυδιψία) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό. Η έλλειψη ελέγχου με εικονικό φάρμακο στην τελευταία μελέτη αποτελεί αρνητικό στοιχείο. Παρόλα αυτά, η χρήση του λιθίου στη διπολική διαταραχή, ιδίως για την πρόληψη της υποτροπής, αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο θεραπείας.

Συμπερασματικά, η πρόληψη υποτροπής της μανίας δεν έχει καταδειχθεί. Οι δύο μελέτες πρόληψης της υποτροπής είναι επαρκούς διάρκειας και διαθέτουν ενεργό συγκριτή, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές. Εντούτοις, η μια μελέτη δεν διαθέτει σκέλος εικονικού φαρμάκου βραχείας διάρκειας, κάτι που θεωρείται μειονέκτημα και εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, δεν καταδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με τον χρόνο που μεσολαβεί έως την υποτροπή των μανιακών επεισοδίων. Επομένως, η αποτελεσματικότητα του

βαλπροϊκού στην πρόληψη των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη βάσει των κλινικών μελετών που διεξήχθησαν.

1.3 Χημικοί τύποι και σκευάσματα βαλπροϊκού

Σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, δεν τεκμηριώνεται στην αιτούμενη ένδειξη η εξάρτηση της αποτελεσματικότητας του βαλπροϊκού από τη χημική μορφή ή το σκεύασμα. Επιπλέον, σύμφωνα με την κλινική πρακτική και τις συστάσεις για τη δόση, η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται εντός συγκεκριμένου εύρους δόσεων, ανάλογα με την κλινική απόκριση του ατόμου, ενώ για την πρόληψη της υποτροπής της διπολικής διαταραχής πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Για θεωρητικούς λόγους, τα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης μπορούν να υπερτερούν ως προς τη συμμόρφωση αλλά και ως προς την αποφυγή υψηλών μέγιστων τιμών στο πλάσμα, οι οποίες συχνά συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες.

2 Ασφάλεια

2.1. Γενική ασφάλεια

Οι διαθέσιμες μελέτες σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού για τη θεραπεία ασθενών με διπολική διαταραχή υποδεικνύουν ότι το φάρμακο ήταν γενικά καλώς ανεκτό, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Βάσει της εμπειρίας σαράντα ετών στη θεραπεία της επιληψίας, το προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού είναι επαρκώς χαρακτηρισμένο. Οι κύριες δυνητικά σοβαρές ανησυχίες που αφορούν την ασφάλεια σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ήπατος και την παγκρεατίτιδα. Δεν εντοπίστηκαν μη αναμενόμενες περιπτώσεις ανησυχίας κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Ειδικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση του βαλπροϊκού σε συνδυασμό με αντιψυχωτικά φάρμακα είναι ασφαλής. Επιπλέον, δεν προσδιορίστηκαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας σε μελέτες συγχορήγησης αντικαταθλιπτικού φαρμάκου σε ασθενείς με διπολική ασθένεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία που υποβλήθηκε καθώς και την εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) προτείνεται η προσθήκη των ανεπιθύμητων ενεργειών «ναυτία», «καταστολή» και «εξωπυραμидικές διαταραχές». Οι ΚΑΚ πρέπει να εξετάσουν τις αντίστοιχες βάσεις δεδομένων σχετικά με τη ασφάλεια και να προσθέσουν στις προαναφερθείσες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες τη συχνότητα εμφάνισής τους.

Εγκυμοσύνη

Η χρήση του βαλπροϊκού σε έγκυες γυναίκες σχετίζεται με κίνδυνο τερατογένεσης καθώς και με την πιθανότητα καθυστέρησης της διανοητικής ανάπτυξης κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης στο βαλπροϊκό. Επομένως, το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν οι ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις είναι ανεπαρκείς ή μη ανεκτές. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Αυτοκτονικότητα

Το 2008, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των δεδομένων της κλινικής μελέτης για τα αντιεπιληπτικά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, καθώς και τις αυθόρμητες και τις βιβλιογραφικές αναφορές, η Ομάδα Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οποιοδήποτε αντιεπιληπτικό φάρμακο μπορεί να συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν στην PhVWP, συμφωνήθηκε να τροποποιηθούν οι

ΠΧΠ σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση για όλα τα αντιεπιληπτικά σε σχέση με την αυτοκτονικότητα, με την προσθήκη προειδοποίησης.

2.2 Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Η ανάγκη για σχέδιο διαχείρισης κινδύνου συζητήθηκε με τους ΚΑΚ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι στα διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ τα εγκεκριμένα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό ενδέχεται να φέρουν ή να μη φέρουν την ένδειξη για τη διπολική διαταραχή, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

Για τα εγκεκριμένα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό και για τα οποία υποβάλλεται αίτηση για τη νέα ένδειξη, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν σχέδιο διαχείρισης κινδύνου στις εθνικές αρμόδιες αρχές των αντίστοιχων κρατών μελών. Το περιεχόμενο, οι στόχοι και η εφαρμογή του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου πρέπει να συζητηθούν μεταξύ των ενδιαφερόμενων ΚΑΚ και των εθνικών αρμόδιων αρχών.

3 Επανεξέταση

Στις 27 Φεβρουαρίου 2010, ορισμένοι ΚΑΚ υπέβαλαν εγγράφως αίτηση στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για την επανεξέταση της γνώμης. Οι λεπτομερείς λόγοι της επανεξέτασης υποβλήθηκαν στον Οργανισμό στις 13 Απριλίου 2010.

Οι λόγοι για την επανεξέταση συνδέονται κυρίως με ζητήματα εφαρμογής και δεν έχουν επιστημονική βάση. Όλοι οι ΚΑΚ δήλωσαν ότι συμφωνούν με τις προτεινόμενες τροποποιήσεις γενικού περιεχομένου της ΠΧΠ, δεδομένου ότι οι τροποποιήσεις της ένδειξης για τη διπολική διαταραχή αφορούν τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας που υποβάλλουν την αίτηση για τη νέα ή τροποποιημένη ένδειξη. Βάσει του γνωστού προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού, οι ΚΑΚ δεν συμφωνούν με την υποβολή σχεδίου διαχείρισης κινδύνου. Περαιτέρω, οι ΚΑΚ επισημαίνουν ότι ορισμένα κράτη μέλη έχουν ήδη εγκρίνει σκευάσματα σε μορφή σιροπιού και πόσιμου διαλύματος για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής.

Έχοντας λάβει υπόψη τη λεπτομερή αιτιολόγηση για την επανεξέταση που υπέβαλαν εγγράφως οι ΚΑΚ, η CHMP συμφωνεί ότι οι τροποποιήσεις της ένδειξης για τη διπολική διαταραχή αφορούν τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας που υποβάλλουν αίτηση για τη νέα ή τροποποιημένη ένδειξη, κατά περίπτωση. Επίσης, οι ΚΑΚ πρέπει, κατά την υποβολή της αίτησης, να υποβάλουν σχέδιο διαχείρισης κινδύνου στις εθνικές αρμόδιες αρχές για αξιολόγηση, κατά περίπτωση. Η CHMP συμφώνησε ότι οι συστάσεις ισχύουν για όλα τα σκευάσματα από του στόματος χρήσης.

Τα επιστημονικά πορίσματα της γνώμης της CHMP της 17ης Δεκεμβρίου 2009 αναθεωρήθηκαν αντιστοίχως.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε από τις Κάτω Χώρες δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό.
- Η επιτροπή αξιολόγησε τους λόγους επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από ορισμένους ΚΑΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό στις 13 Απριλίου 2010, καθώς και την επιστημονική συζήτηση στους κόλπους της επιτροπής.

- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό ως προς τη θεραπεία της μανίας στη διπολική διαταραχή, καθώς και την πρόληψη της υποτροπής των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό παρουσιάζουν θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για την αιτούμενη τροποποιημένη ένδειξη *«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 επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ/βαλπροϊκό πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να συμπεριλάβουν πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή, όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό και, ως εκ τούτου, συνέστησε τις τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της ΠΧΠ και του φύλλου οδηγιών χρήσης αντίστοιχα. Επιπλέον, η CHMP εξέτασε το προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού οξέος/βαλπροϊκού για τη συγκεκριμένη ένδειξη και συνέστησε ορισμένες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος ως προς τον κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς, τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη και τη συμπερίληψη της ναυτίας, της καταστολής και των εξωπυραμидικών διαταραχών στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν, παράλληλα με την αίτηση για τη νέα ένδειξη, σχέδιο διαχείρισης κινδύνου στις εθνικές αρμόδιες αρχές για αξιολόγηση, κατά περίπτωση.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I, για τα οποία οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο παράρτημα III και συμμορφώνονται προς τους όρους που ορίζονται στο παράρτημα IV.