

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 8 Μαρτίου 2017, η Γαλλία κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία περιέχουν ουσίες σχετικές με το βαλπροϊκό και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων πρέπει να διατηρηθεί(ούν), να τροποποιηθεί(ούν), να ανασταλεί(ούν) ή να ανακληθεί(ούν).

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 8 Φεβρουαρίου 2018, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) σύμφωνα με το άρθρο 107i της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Κατά τη διάρκεια των διαβουλεύσεων τις οποίες διενέργησε η PRAC στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας, διατυπώθηκαν νέες ανησυχίες, εκτός της ήδη γνωστής και τεκμηριωμένης βλάβης στο έμβρυο κατά την ενδομήτρια (*in utero*) έκθεση. Συζητήθηκε η δυνητική επίπτωση της χρήσης βαλπροϊκού από τον πατέρα, η πιθανή επίδραση στα έμβρυα τρίτης γενιάς και οι πιθανές επιδράσεις στα μιτοχόνδρια (μιτοχονδριακή τοξικότητα).

Σε ό,τι αφορά την έκθεση μέσω του σπερματικού υγρού, υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για το βαλπροϊκό σε γυναίκα μετά από κολπική έκθεση στο βαλπροϊκό μέσω του σπερματικού υγρού άνδρα που λάμβανε θεραπεία με βαλπροϊκό. Η μετρηθείσα τιμή ήταν κατά περίπου 25.000 φορές χαμηλότερη από την AUC σε γυναίκα που είχε λάβει ίση δόση από του στόματος (εφάπαξ πόσιμη δόση 500 mg). Μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι, όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται από άνδρα ασθενή, είναι εξαιρετικά απίθανο να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο μέσω της συγκεκριμένης οδού χορήγησης. Η PRAC εισηγήθηκε τη διενέργεια αναδρομικής μελέτης παρατήρησης για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του εν λόγω θεωρητικού κινδύνου.

Οι γενετικές μεταβολές μπορούν να διακριθούν σε γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Θεωρητικά φαίνεται πιθανό ότι οι γονιδιακές μεταλλάξεις στα σπερματικά κύτταρα θα μπορούσαν να μεταφερθούν στο έμβρυο. Ωστόσο, οι εξετάσεις γονιδιακών μεταλλάξεων ήταν αρνητικές. Ως εκ τούτου, ο συγκεκριμένος τύπος μεταφοράς δεν είναι πιθανόν να ισχύει για το βαλπροϊκό. Η PRAC εισηγείται, συνεπώς, τη διενέργεια άλλου τύπου εξετάσεων (π.χ. *in vitro* δοκιμασία σε λέμφωμα μυών) προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η συγκεκριμένη υπόθεση. Ορισμένες εξετάσεις χρωμοσωμικών βλαβών ήταν θετικές. Σοβαρές χρωμοσωμικές βλάβες αναμένεται να προκαλέσουν τον θάνατο σπερματικών κυττάρων / υπογονιμότητα αλλά όχι τη μεταφορά μεταλλάξεων στο έμβρυο. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ελαφρές χρωμοσωμικές βλάβες ενδέχεται να μεταφερθούν στο έμβρυο. Η PRAC συνιστά περαιτέρω διερεύνηση.

Ο επιγενετικός μηχανισμός αναφέρεται στην πιθανότητα αλλοιώσεις στη γονιδιακή έκφραση των γαμετών να μεταφερθούν στη γονιδιακή έκφραση στο έμβρυο (για παράδειγμα, μέσω αλλαγών στη μεθυλίωση του DNA). Θεωρητικά αυτό είναι πιθανό λόγω αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση στα σπερματικά κύτταρα ενήλικων αρρένων υποκειμένων ή λόγω αλλαγών στα αναπτυσσόμενα γεννητικά κύτταρα στο έμβρυο. Στο πλαίσιο πειράματος καταδείχθηκε ότι σε αρσενικούς μύες μετά από έκθεση σε αναστολέα αποακετυλάσης ιστόνης (HDAC) (όχι βαλπροϊκό) μεταβολή στη γονιδιακή έκφραση (ενός γονιδίου) παρατηρήθηκε εξίσου στα έμβρυα των εν λόγω μυών (Jia et al, 2015)¹ και, άρα, η πιθανότητα

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.

αυτή κατ' αρχήν ισχύει. Στο πλαίσιο διαγενεακού πειράματος σε μύες καταδείχθηκε ότι η χορήγηση βαλπροϊκού κατά την κύηση (ημέρα 10) προκάλεσε συμπτώματα τύπου αυτισμού και αυξημένη έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών στον εγκέφαλο των εμβρύων έως και τρίτης γενιάς. Δεν καταδείχθηκε το ίδιο για τερατογόνο δράση, δεδομένου ότι οι ανωμαλίες που διαπιστώθηκαν στα έμβρυα πρώτης γενιάς δεν παρατηρήθηκαν στα έμβρυα δεύτερης και τρίτης γενιάς (Choi et al, 2016)². Παρόλο που υφίστανται διάφοροι περιορισμοί, η μελέτη υποδεικνύει ότι διαπιστώθηκε σε κάποιον βαθμό διαγενεακή επίδραση. Η PRAC συμφωνεί ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αξιολογηθεί κατά πόσο το βαλπροϊκό ενδέχεται πράγματι να προκαλέσει διαγενεακές αλλοιώσεις γονιδιακής έκφρασης στο έμβρυο και να προσδιοριστούν οι τύποι των επακόλουθων επιδράσεων.

Επιπροσθέτως, στο πλαίσιο βιβλιογραφικής επισκόπησης αναφορικά με τις επιδράσεις στα μιτοχόνδρια, περιγράφηκαν γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως ηπατική τοξικότητα, σύνδρομο τύπου Reye, παγκρεατίτιδα και ανοσοανεπάρκεια (λευκοπενία). Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που προκαλείται από το βαλπροϊκό συσχετίζεται με την εκδήλωση αυτισμού. Η PRAC κρίνει ότι τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα δεν συνηγορούν υπέρ της περαιτέρω διερεύνησης της πιθανής συσχέτισης μεταξύ μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και αυτισμού.

Στην προηγούμενη ευρωπαϊκή ανασκόπηση (2014)³, προτάθηκαν ορισμένα μέτρα εκπαίδευσης για τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας. Ωστόσο, όπως καταδεικνύεται από τα δεδομένα που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εν λόγω εκπαιδευτικής διαδικασίας, τα μέτρα εκπαίδευσης δεν είχαν ικανοποιητική απήχηση στο κοινό-στόχο και, ως εκ τούτου, ούτε σημαντικό αντίκτυπο στις συνταγογραφήσεις.

Τα δεδομένα από την υπό εξέλιξη κοινή μελέτη χρήσης του φαρμάκου, καθώς και άλλα δεδομένα (έρευνες, εθνικές έρευνες, ανεπίσημα αποδεικτικά στοιχεία κ.ά.) τα οποία αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής, υποδεικνύουν ότι το βαλπροϊκό συνεχίζει να χορηγείται σε σημαντικό ποσοστό γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία στα διάφορα κράτη μέλη, τόσο για ενδείξεις επιληψίας όσο και διπολικής διαταραχής.

Κατόπιν αιτήματος της PRAC υπήρξε ευρεία διαβούλευση μεταξύ των δύο επιστημονικών κλάδων (νευρολογία και ψυχιατρική) προκειμένου να συγκεντρωθούν όλες οι πιο πρόσφατες πληροφορίες επιστημονικής και κλινικής γνώσης καθώς και πληροφορίες από τους επαγγελματίες υγείας, τις γυναίκες ασθενείς καθεαυτές και τις οικογένειές τους, τις οργανώσεις ασθενών (δημόσια ακρόαση, συνεδριάσεις ενδιαφερόμενων φορέων) που επιθυμούν τον καλύτερο χαρακτηρισμό και την αύξηση της ευαισθητοποίησης όσον αφορά τον κίνδυνο βλαβών που προκαλεί στο έμβρυο η χρήση βαλπροϊκού κατά την εγκυμοσύνη. Οι εν λόγω διαβουλεύσεις κατέστησαν σαφές ότι οι εμπειρογνώμονες γνωρίζουν τους υπό εξέταση κινδύνους, όμως η ενημέρωση δεν φτάνει στους ασθενείς έγκαιρα και αποτελεσματικά.

Επιπρόσθετα στα μέτρα ευαισθητοποίησης σχετικά με τους κινδύνους του βαλπροϊκού, οι διάφορες διαβουλεύσεις εμπειρογνώμωνων παρείχαν σαφείς συστάσεις για τον περιορισμό της χρήσης του βαλπροϊκού. Αναφέρθηκαν επίσης περιστατικά από την κλινική πρακτική σχετικά με τη διαχείριση γυναικών που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί ή είναι έγκυες. Ειδικότερα, κατατέθηκαν εμπειρίες από επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη διακοπή του βαλπροϊκού ή τη μετάβαση σε άλλη θεραπεία. Για τη συγκέντρωση πρόσθετων τεκμηριωμένων πληροφοριών σχετικά με την αντικατάσταση και τη διακοπή του βαλπροϊκού, η PRAC ζήτησε τη διενέργεια μελέτης παρατήρησης για τον προσδιορισμό και την αξιολόγηση των βέλτιστων πρακτικών αντικατάστασης του βαλπροϊκού στην κλινική πρακτική.

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

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

Σε ό,τι αφορά την εγκυμοσύνη/τον οικογενειακό προγραμματισμό για τη διαχείριση της επιληψίας, η PRAC επισήμανε επίσης ότι ένας ειδικός στη διαχείριση της επιληψίας πρέπει να επανεκτιμά τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάζει εναλλακτικές επιλογές θεραπειών. Πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη, προτού μάλιστα διακοπεί η αντισύλληψη. Αν δεν είναι εφικτή η αντικατάσταση του βαλπροϊκού, η γυναίκα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους του βαλπροϊκού για το έμβρυο ώστε να είναι πλήρως ενημερωμένη προτού λάβει αποφάσεις οικογενειακού προγραμματισμού.

Βάσει των ανωτέρω, η PRAC εισηγήθηκε τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος, ιδίως για την αντένδειξη της χρήσης του σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν ικανοποιούν τις προϋποθέσεις προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης, καθώς και αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας. Αντιστοίχως, θα εφαρμόζεται πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης για την αποφυγή της έκθεσης στο βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη, δεδομένου ότι η χρήση του συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο διά βίου βλάβης. Απαιτείται εκπαιδευτικό υλικό για τη διασφάλιση της ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με το βαλπροϊκό σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς και μέτρα που είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου έκθεσης στο βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη. Η PRAC επισημαίνει εκ νέου την ανάγκη διάδοσης ενιαίας έκδοσης εκπαιδευτικού υλικού σε κάθε κράτος μέλος, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο. Οι ΚΑΚ καλούνται να συνεργαστούν και να έρθουν σε επαφή με τις εθνικές αρμόδιες αρχές προκειμένου να διευκολυνθεί η διάδοση του εγκεκριμένου εκπαιδευτικού υλικού.

Η PRAC εισηγήθηκε τη βελτίωση του οδηγού για τους επαγγελματίες υγείας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι συνταγογράφοι βαλπροϊκού είναι ενήμεροι σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση του εν λόγω προϊόντος στα κορίτσια, στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και στις εγκύους, ζήτησε δε και τη δέουσα ενημέρωση των ίδιων των ασθενών σχετικά με τους εν λόγω κινδύνους. Στόχος του οδηγού είναι η περιγραφή του προγράμματος πρόληψης της εγκυμοσύνης και οι προϋποθέσεις που πρέπει να ικανοποιούνται πριν από την έναρξη θεραπείας με βαλπροϊκό. Ο οδηγός πρέπει να υποδεικνύει την επαναξιολόγηση σε ετήσια κατ' ελάχιστο βάση της ανάγκης για θεραπεία με βαλπροϊκό και την αναζήτηση εναλλακτικών θεραπειών για κορίτσια στο στάδιο της εμμηναρχής και για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπροσθέτως, ο οδηγός πρέπει να επιτρέπει την εξοικείωση των συνταγογράφων σχετικά με τις βασικές ενέργειες μετριασμού των κινδύνων οι οποίοι συνδέονται με τη χρήση του βαλπροϊκού σε κορίτσια και γυναίκες που εκτίθενται στο προϊόν, χρησιμοποιώντας τον οδηγό ασθενών και το έντυπο κατανόησης κινδύνου. Ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας πρέπει να περιέχει σύσταση για την ενημέρωση των γονέων νεαρών κοριτσιών που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό σχετικά με την ανάγκη να επικοινωνήσουν οι γονείς με τον θεράποντα ιατρό μόλις η κόρη τους περάσει στο στάδιο της εμμηναρχής, καθώς και πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη αντικατάστασης του βαλπροϊκού κατά τον προγραμματισμό εγκυμοσύνης, αλλά και σχετικά με την ανάγκη να διαβάζουν μαζί με τις ασθενείς το έντυπο κατανόησης κινδύνου και την κάρτα ασθενούς, σε ετήσια τουλάχιστον βάση.

Η PRAC εισηγήθηκε τη διάθεση κάρτας ασθενούς σε όλα τα κράτη μέλη και για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό. Οι πληροφορίες που αναγράφονται στην κάρτα ασθενούς πρέπει να είναι σύντομες και ακριβείς σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αλλά και τη βλάβη στο έμβρυο όταν λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη. Πρέπει επίσης να αναγράφεται η ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και μια υπενθύμιση περί ετήσιας επαναξιολόγησης. Επιπλέον, πρέπει να περιέχονται συμβουλές σχετικά με τη μη διακοπή της θεραπείας και την ανάγκη επικοινωνίας με τον ιατρό όταν προγραμματίζεται εγκυμοσύνη ή υπάρχει υποψία εγκυμοσύνης. Η εν λόγω κάρτα ασθενούς πρέπει να είναι τοποθετημένη στην εξωτερική συσκευασία του προϊόντος ώστε να λειτουργεί ως αφορμή συζήτησης μεταξύ φαρμακοποιού και ασθενούς κατά την πώληση του προϊόντος.

Η PRAC εισηγήθηκε την περαιτέρω ανάπτυξη και βελτίωση του οδηγού ασθενών για κορίτσια, νεαρές εφήβους και γυναίκες στις οποίες συνταγογραφείται το βαλπροϊκό. Ο οδηγός ασθενών πρέπει να

περιέχει πλήρη ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους για το έμβρυο λόγω ενδομήτριας (*in utero*) έκθεσης στο βαλπροϊκό και στις σχετικές ουσίες, τις λεπτομέρειες του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης για την αποφυγή της έκθεσης στο βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη, καθώς και τις απαιτούμενες ενέργειες σε ό,τι αφορά την εγκυμοσύνη ή την πρόθεση εγκυμοσύνης. Για την παροχή επαρκούς ενημέρωσης ο οδηγός πρέπει να είναι προσαρμοσμένος στις διαφορετικές συνθήκες που διαμορφώνονται κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας και να είναι κατάλληλος ως προς την ηλικία: πρώτη συνταγογράφηση, γυναίκες που συνεχίζουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό και δεν προσπαθούν να μείνουν έγκυες, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που συνεχίζουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό και σκέφτονται να προσπαθήσουν να αποκτήσουν παιδί, έγκυες γυναίκες (μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη) που συνεχίζουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό. Ο εν λόγω οδηγός πρέπει να διανέμεται στις ασθενείς.

Η PRAC επανεξέτασε επίσης το ετήσιο έντυπο κατανόησης κινδύνου το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται και να τεκμηριώνεται από εμπειρογνώμονα κατά την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό, αλλά και στο πλαίσιο της ετήσιας επανεξέτασης της θεραπείας με βαλπροϊκό.

Η PRAC, έχοντας υπόψη όλα τα αποδεικτικά στοιχεία και τους τομείς στους οποίους η ενημέρωση είναι περιορισμένη, αιτήθηκε τη λήψη διάφορων μέτρων για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των κινδύνων, την ευαισθητοποίηση σχετικά με τους κινδύνους, τον περιορισμό της χρήσης και τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των επί του παρόντος προτεινόμενων μέτρων. Η υπό εξέλιξη μελέτη χρήσης φαρμάκου πρέπει να προσαρμοστεί και να συνεχιστεί προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των επικαιροποιημένων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου (συμπεριλαμβανομένων των προϋποθέσεων του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης) και να χαρακτηριστούν περαιτέρω τα πρότυπα συνταγογράφησης για το βαλπροϊκό. Συνιστάται η διενέργεια έρευνας στους επαγγελματίες υγείας προκειμένου να αξιολογηθεί η γνώση και η συμπεριφορά τους σε ό,τι αφορά τους νέους περιορισμούς στις πληροφορίες του προϊόντος και το κατά πόσον έλαβαν την άμεση κοινοποίηση και το εκπαιδευτικό υλικό, καθώς και η διεξαγωγή μιας δεύτερης έρευνας στους ασθενείς προκειμένου να αξιολογηθεί κατά πόσο παρέλαβαν το εκπαιδευτικό υλικό. Συνιστάται επίσης η διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας με τη χρήση δεδομένων, κατά προτίμηση από υφιστάμενα μητρώα, προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω το εμβρυϊκό αντιεπιληπτικό σύνδρομο σε παιδιά με ενδομήτρια (*in utero*) έκθεση στο βαλπροϊκό σε σύγκριση με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Επιπροσθέτως, σε μια προσπάθεια να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του πατέρα στο βαλπροϊκό και του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού στο έμβρυο, συνιστάται η διενέργεια αναδρομικής μελέτης παρατήρησης. Επίσης, προβλέπεται να διενεργηθεί μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση και τον προσδιορισμό της βέλτιστης πρακτικής για τη διακοπή και αντικατάσταση της θεραπείας με βαλπροϊκό.

Οι ΚΑΚ καλούνται να συνεργαστούν στην εφαρμογή των απαραίτητων μέτρων και στη διενέργεια κοινών μελετών.

Ένα από τα αιτήματα που διατύπωσαν οι ασθενείς και τα μέλη των οικογενειών τους που συμμετείχαν στις διαβουλεύσεις ήταν η ανάγκη τοποθέτησης οπτικής υπενθύμισης στην εξωτερική συσκευασία του προϊόντος που να προειδοποιεί τις γυναίκες σχετικά με τη βλάβη στο έμβρυο και να τις συμβουλεύει άμεσα για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης. Η PRAC συμφώνησε ότι η εν λόγω οπτική υπενθύμιση στην εξωτερική συσκευασία είναι σημαντική ώστε να προειδοποιεί την ασθενή σχετικά με τον κίνδυνο και να την προτρέπει να συμβουλευτεί γιατρό, και ζήτησε τη συμπερίληψη οπτικής υπενθύμισης στην εξωτερική συσκευασία. Επιπρόσθετα στο κείμενο εντός πλαισίου, η εν λόγω υπενθύμιση ενδέχεται να συμπεριλαμβάνει ένα σύμβολο/εικονόγραμμα, οι δε λεπτομέρειες πρέπει να προσαρμοστούν σε εθνικό επίπεδο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα υπό εξέταση ζητήματα ασφάλειας και όλες τις προϋποθέσεις για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη, όλοι οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα θα συνεχίσουν να περιλαμβάνονται στον κατάλογο προϊόντων υπό πρόσθετη παρακολούθηση.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ουσίες σχετικές με το βαλπροϊκό.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν για το βαλπροϊκό και τις σχετικές ουσίες σε ό,τι αφορά τους κινδύνους τερατογένεσης και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, τη χρήση στην κλινική πρακτική και την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν και οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και τα πορίσματα της επιστημονικής συμβουλευτικής επιτροπής σε θέματα νευρολογίας και ψυχιατρικής. Επιπροσθέτως, η PRAC εξέτασε τις απόψεις των οργάνωσης ασθενών, των ασθενών, των οικογενειών και των φροντιστών, καθώς και τις απόψεις των επαγγελματιών υγείας στο πλαίσιο δημόσιας ακρόασης και ειδικής συνεδρίασης.
- Η PRAC επιβεβαίωσε τον γνωστό κίνδυνο της ενδομήτριας έκθεσης στο βαλπροϊκό και στις σχετικές ουσίες, ο οποίος συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αναπτυξιακών διαταραχών και συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο. Δεν προέκυψαν νέες σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν ήταν επαρκώς αποτελεσματικά για την πρόληψη της ακούσιας ενδομήτριας (*in utero*) έκθεσης στο βαλπροϊκό και στις σχετικές ουσίες σε όλες τις ενδείξεις.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό ή σχετικές ουσίες πρέπει να ενισχυθούν μέσω αντένδειξης για όλες τις ενδείξεις (επιληψία, διπολικές διαταραχές και προφύλαξη της ημικρανίας) σε γυναίκες/κορίτσια αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης.
- Η PRAC έκρινε ότι το πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης πρέπει να αποτυπώνει ότι στην ένδειξη επιληψίας, εάν μια γυναίκα σχεδιάζει να μείνει έγκυος, ένας εξειδικευμένος στη διαχείριση της επιληψίας εμπειρογνώμων πρέπει να επαναξιολογεί τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάζει εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη, προτού μάλιστα διακοπεί η αντισύλληψη. Αν δεν είναι εφικτή η αντικατάσταση του βαλπροϊκού, η γυναίκα πρέπει να λαμβάνει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους του βαλπροϊκού για το έμβρυο ώστε να είναι πλήρως ενημερωμένη προτού λάβει αποφάσεις οικογενειακού προγραμματισμού.

- Σε ό,τι αφορά τη χρήση τους κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης για τη θεραπεία της επιληψίας, η PRAC έκρινε ότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυνται, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική επιλογή θεραπείας. Σε ό,τι αφορά τη χρήση τους στη θεραπεία διπολικών διαταραχών και στην προφύλαξη της ημικρανίας, τα εν λόγω προϊόντα αντενδείκνυνται κατά την εγκυμοσύνη.
- Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε και άλλες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος μέσω της προσθήκης προειδοποιήσεων, προφυλάξεων κατά τη χρήση και επικαιροποιημένων πληροφοριών σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με την έκθεση κατά την κύηση, με σκοπό την καλύτερη ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών.
- Η PRAC έκρινε επίσης ότι πρέπει να επικαιροποιηθεί το εκπαιδευτικό υλικό με στόχο την πλήρη ενημέρωση των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους κινδύνους για το έμβρυο που εκτίθεται ενδομητρίως (*in utero*) στο βαλπροϊκό, καθώς και να εφαρμοστούν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως η τοποθέτηση οπτικής υπενθύμισης στην εξωτερική συσκευασία, μια κάρτα ασθενούς και ένα έντυπο κατανόησης του κινδύνου με στόχο την ευαισθητοποίηση σχετικά με τους κινδύνους και την ανάγκη χρήσης αντισύλληψης. Η PRAC εισηγήθηκε επίσης τη διενέργεια μετεγκριτικών μελετών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Συν τοις άλλοις, καθορίστηκαν τα βασικά στοιχεία για την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμα για τη διανομή της.
- Η PRAC επανεξέτασε επίσης τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών στο έμβρυο μετά από έκθεση του πατέρα και τον κίνδυνο ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε έμβρυα τρίτης γενιάς και έκρινε ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν από την εξαγωγή συμπερασμάτων. Η PRAC ζήτησε να διενεργηθούν μετεγκριτικές μελέτες.

Με βάση τα παραπάνω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ουσίες σχετικές με το βαλπροϊκό παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων στις άδειες κυκλοφορίας και λαμβανομένων υπόψη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και των άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ουσίες σχετικές με το βαλπροϊκό.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.

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

Η CMDh κάνει αναφορά στην αλληλογραφία που έλαβε από έναν ΚΑΚ (Laboratoires Aguettant, France) φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ενέσιμα (ενδοφλέβιας χορήγησης) σκευάσματα βαλπροϊκού, ο οποίος ζήτησε μεγαλύτερη σαφήνεια σε ό,τι αφορά την εφαρμογή των δράσεων φαρμακοεπαγρύπνησης και των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που ενέκρινε η PRAC για τα εν λόγω σκευάσματα ενδοφλέβιας χορήγησης. Τα σκευάσματα αυτά ενδείκνυνται για την προσωρινή διαχείριση της επιληψίας όταν δεν είναι εφικτή η χορήγηση διά της στοματικής οδού.

Ο ΚΑΚ ζητεί από τη CMDh να διευκρινίσει τον τρόπο εφαρμογής του πορίσματος της PRAC σε ό,τι αφορά τα ενέσιμα σκευάσματα ώστε να καταστεί σαφέστερη η τυχόν διαφοροποίηση μεταξύ των μέτρων ρουτίνας και των πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τα ενέσιμα προϊόντα σε σχέση με τα μη ενέσιμα προϊόντα.

Ως εκ τούτου, η CMDh αποσαφήνισε ότι οι τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος και τα λοιπά μέτρα ρουτίνας για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο στο έμβρυο όταν λαμβάνεται βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ισχύουν για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και τις σχετικές ουσίες, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης. Επιπροσθέτως, όλα τα προϊόντα πρέπει να συνοδεύονται από σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Για τα παρακάτω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η CMDh διευκρίνισε τα εξής:

Σε ό,τι αφορά την οπτική υπενθύμιση στην εξωτερική συσκευασία, κρίνεται ότι είναι κρίσιμης σημασίας να υπενθυμίζεται στους επαγγελματίες υγείας ότι το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν ικανοποιούν τις απαιτήσεις του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης, ή σε έγκυες ασθενείς. Συνεπώς, η εν λόγω υπενθύμιση θα αποτελεί αφορμή για διάλογο με την ασθενή σχετικά με τους κινδύνους του βαλπροϊκού. Αυτό ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένου ότι οι συνταγογράφοι ενδοφλεβίως χορηγούμενων σκευασμάτων βαλπροϊκού αναμένεται να είναι διαφορετικά άτομα από τους συνήθεις συνταγογράφους στους οποίους απευθύνονται τα προς υλοποίηση πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Η οπτική υπενθύμιση θεωρείται σημαντική και απαιτείται η τοποθέτησή της στην εξωτερική συσκευασία όλων των σκευασμάτων βαλπροϊκού.

Σε ό,τι αφορά το εκπαιδευτικό υλικό (ήτοι τον οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας και τον οδηγό ασθενών), αυτό κρίθηκε συναφές και για τις ενέσιμες μορφές προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες και, ως εκ τούτου, επιβάλλεται η υλοποίηση του εν λόγω μέτρου. Πράγματι, ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας θα τους υπενθυμίζει τις προϋποθέσεις που ισχύουν για τη χορήγηση του βαλπροϊκού (π.χ. πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης), την ανάγκη συζήτησης των κινδύνων με την ασθενή και τον έλεγχο της κατάστασής της σε ό,τι αφορά το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Επιπροσθέτως, επειδή τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα σκευάσματα βαλπροϊκού είναι πολύ πιθανόν να χορηγούνται από επαγγελματίες υγείας διαφορετικούς από τους συνήθεις θεράποντες ιατρούς, η ύπαρξη ενός οδηγού χρήσης των εν λόγω προϊόντων είναι κρίσιμης σημασίας διότι, ως οδηγός για επαγγελματίες υγείας, θα διανέμεται και στους συνταγογράφους ενδοφλεβίως χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό. Για τις γυναίκες ασθενείς, ενδέχεται να υπάρξουν περιστάσεις στις οποίες η θεραπεία με βαλπροϊκό ξεκινά με το ενδοφλεβίως χορηγούμενο σκεύασμα (πριν από τη μετάβαση στην από του στόματος χορήγηση βαλπροϊκού). Κρίνεται εξαιρετικής σημασίας η έγκαιρη και πλήρης ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους του βαλπροϊκού.

Σε ό,τι αφορά την αποστολή της άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας, όλοι οι ΚΑΚ καλούνται να συνεργαστούν για την κατάρτιση και την κυκλοφορία ενιαίας άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας σε όλα τα κράτη μέλη. Παράλληλα, όλοι οι ΚΑΚ οι οποίοι διαθέτουν στην αγορά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες πρέπει να συμμετέχουν στη διάδοση των πληροφοριών, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης του(των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) τους. Οι πληροφορίες που παρέχονται μέσω της άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τους κινδύνους και τις νέες αντενδείξεις και άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου ισχύουν για όλα τα σκευάσματα.

Σε ό,τι αφορά την κάρτα ασθενούς, η CMDh διευκρινίζει ότι οι πληροφορίες προορίζονται να λειτουργούν ως υπενθύμιση σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης του βαλπροϊκού. Δεδομένου ότι τα ενέσιμα σκευάσματα ενδείκνυνται μόνο για σύντομης διάρκειας χρήση, η σημασία της κάρτας ασθενούς ενδέχεται να είναι περιορισμένη. Επιπροσθέτως, η εν λόγω κάρτα ασθενούς πρόκειται να τοποθετείται στη συσκευασία των φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες ώστε να χρησιμεύει ως πρόσθετη υπενθύμιση κατά την αγορά. Σε περιπτώσεις ασθενών για τους οποίους η θεραπεία ξεκινά με ενδοφλεβίως χορηγούμενα σκευάσματα βαλπροϊκού και στη συνέχεια πραγματοποιείται μετάβαση σε πόσιμα προϊόντα βαλπροϊκού, η κάρτα ασθενούς θα διατίθεται με την αγορά των πόσιμων προϊόντων βαλπροϊκού. Ως εκ τούτου, κρίνεται ότι η κάρτα ασθενούς δεν είναι απαραίτητη για τα ενέσιμα σκευάσματα που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες.

Το ετήσιο έντυπο κατανόησης του κινδύνου για ενέσιμα σκευάσματα προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες προορίζεται να χρησιμεύει ως περιοδική υπενθύμιση και αναγνώριση των κινδύνων του βαλπροϊκού για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Δεδομένου ότι τα ενέσιμα σκευάσματα ενδείκνυνται για βραχυπρόθεσμη χρήση και σύντομη διάρκεια θεραπείας, το ετήσιο έντυπο κατανόησης κινδύνου δεν θεωρείται σημαντικό και, άρα, δεν εφαρμόζεται εν προκειμένω. Τέλος, δεδομένου ότι οι ασθενείς θα μεταβούν τελικά σε μη ενέσιμες μορφές βαλπροϊκού, κρίνεται ότι η ετήσια επανεξέταση θα διενεργείται στο πλαίσιο των συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου για από του στόματος θεραπεία, οπότε και θα χρησιμοποιείται το ετήσιο έντυπο κατανόησης κινδύνου. Συνεπώς, το ετήσιο έντυπο κατανόησης κινδύνου δεν απαιτείται για τα ενέσιμα σκευάσματα.

Σε ό,τι αφορά τις υπόλοιπες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τις μελέτες που απαιτούνται προκειμένου να διερευνηθούν περαιτέρω οι δυνητικοί κίνδυνοι που συνδέονται με προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και σχετικές ουσίες και να μετρηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η CMDh αποσαφήνισε ότι οι εν λόγω μελέτες δεν αφορούν τα ενέσιμα προϊόντα, δεδομένου ότι οι σχετικές πληροφορίες που θα μπορούσαν να συλλεχθούν θα ήταν περιορισμένες και πιθανόν ασήμαντες, καθότι τα συγκεκριμένα προϊόντα χρησιμοποιούνται για σύντομη διάρκεια, συχνά σε επείγουσες καταστάσεις και μόνο εφόσον δεν είναι εφικτή η χορήγηση πόσιμων προϊόντων. Ως εκ τούτου, η προσαρμοσμένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας χρήσης του φαρμάκου, οι δύο έρευνες που απευθύνονται στους επαγγελματίες υγείας ή τους ασθενείς, η μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας με βάση τα μητρώα για τον χαρακτηρισμό του εμβρυϊκού αντισπασμωδικού συνδρόμου σε παιδιά με ενδομήτρια (*in utero*) έκθεση σε αντιεπιληπτικά φάρμακα, η αναδρομική μελέτη παρατήρησης σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του πατέρα στο βαλπροϊκό και του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού στο έμβρυο, καθώς και η μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση και τον προσδιορισμό της βέλτιστης πρακτικής για τη διακοπή και την αντικατάσταση της θεραπείας με βαλπροϊκό δεν αφορούν τα ενέσιμα σκευάσματα.

Γενικό πόρισμα

Κατά συνέπεια, η CMDh κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ουσίες σχετικές με το βαλπροϊκό παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος και των προϋποθέσεων που περιγράφονται παραπάνω.

Επομένως, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ουσίες σχετικές με το βαλπροϊκό.