



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31/05/2018
EMA/375438/2018

Έγκριση νέων μέτρων για την αποφυγή της έκθεσης στο βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη

Οι εκπρόσωποι των κρατών μελών εγκρίνουν νέους περιορισμούς και πρόγραμμα πρόληψης της εγκυμοσύνης

Στις 21 Μαρτίου 2018 η CMDh¹ ενέκρινε νέα μέτρα για την αποφυγή της ενδομήτριας έκθεσης των εμβρύων σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό, διότι τα βρέφη που εκτίθενται σε αυτό διατρέχουν υψηλό κίνδυνο δυσπλασιών και αναπτυξιακών προβλημάτων.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό έχουν λάβει μέσω εθνικών διαδικασιών άδεια κυκλοφορίας εντός της ΕΕ για την αντιμετώπιση της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής, σε ορισμένες δε χώρες για την πρόληψη της ημικρανίας. Στα νέα μέτρα περιλαμβάνονται απαγόρευση της χρήσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων για την ημικρανία ή τη διπολική διαταραχή κατά την εγκυμοσύνη και απαγόρευση της χρήσης τους για την αντιμετώπιση της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία.

Επιπροσθέτως, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε γυναίκες ή κορίτσια σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις ενός νέου προγράμματος πρόληψης της εγκυμοσύνης. Το πρόγραμμα έχει σχεδιαστεί κατά τρόπο που να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς έχουν πλήρη επίγνωση των κινδύνων και της ανάγκης αποφυγής της εγκυμοσύνης.

Επίσης, στη συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τοποθετείται οπτική προειδοποίηση σχετικά με τους κινδύνους σε περίπτωση εγκυμοσύνης (με τη μορφή κειμένου εντός πλαισίου το οποίο ενδέχεται να συνοδεύεται από άλλα στοιχεία, όπως ένα σύμβολο προειδοποίησης), ενώ προειδοποιήσεις πρέπει να περιέχονται και στην κάρτα ασθενούς, η οποία προσαρτάται στην εξωτερική συσκευασία και χορηγείται κατά την αγορά του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η CMDh και η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA, η οποία επανεξέτασε τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση και εισηγήθηκε τα νέα μέτρα, συμφώνησαν ότι, παρά τις [παλαιότερες συστάσεις](#) που είχαν ως στόχο την καλύτερη ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους που ενέχουν τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα, οι γυναίκες συνέχιζαν να μην λαμβάνουν εγκαίρως τη σωστή πληροφόρηση. Τα νέα μέτρα που εγκρίθηκαν από την CMDh έρχονται συνεπώς να ενισχύσουν τους παλαιότερους περιορισμούς για τη χρήση του βαλπροϊκού και τις απαιτήσεις για την ενημέρωση των γυναικών σχετικά με τους κινδύνους.

¹ Η CMDh είναι ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.



Οι παρασκευάστριες εταιρείες των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων υποχρεούνται να διενεργήσουν επιπρόσθετες μελέτες σχετικά με τη φύση και την έκταση των κινδύνων και να παρακολουθούν τη χρήση του βαλπροϊκού και τις μακροχρόνιες επιδράσεις του στην εγκυμοσύνη.

Καθότι η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική οριστική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό διατίθενται στις χώρες της ΕΕ εδώ και πολλά χρόνια για την αντιμετώπιση της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής και, σε ορισμένες χώρες, για την αντιμετώπιση της ημικρανίας. Είναι γνωστό ότι η λήψη τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει δυσπλασίες στο έμβρυο και αναπτυξιακές διαταραχές μετά τη γέννηση.
- Μολονότι είχαν ληφθεί και στο παρελθόν μέτρα προκειμένου οι γυναίκες να ενημερώνονται καλύτερα σχετικά με τους εν λόγω κινδύνους και να αποθαρρύνεται η χρήση βαλπροϊκού στα κορίτσια και στις γυναίκες, εκτός εάν δεν υπήρχε εναλλακτική επιλογή, τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι αυτή η ενημέρωση συνεχίζει να μην φτάνει στις ασθενείς.
- Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό αντενδείκνυνται πλέον, ήτοι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις ενός ειδικού **προγράμματος πρόληψης της εγκυμοσύνης**. Σε αυτές περιλαμβάνονται:
 - αξιολόγηση της πιθανότητας κάθε ασθενούς να μείνει έγκυος,
 - διενέργεια *τεστ εγκυμοσύνης* πριν από την έναρξη και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά περίπτωση,
 - *συμβουλευτική* σχετικά με τους κινδύνους της θεραπείας με βαλπροϊκό και την ανάγκη για *αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης* καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας,
 - *επαναξιολόγηση της εν εξελίξει θεραπείας* από εμπειρογνώμονα σε ετήσια τουλάχιστον βάση,
 - προσθήκη νέου *εντύπου κατανόησης του κινδύνου*, το οποίο οι ασθενείς και οι συνταγογράφοι θα μελετούν ενδελεχώς σε κάθε ετήσια επαναξιολόγηση ώστε να διασφαλίζεται ότι οι απαιτούμενες συμβουλές έχουν δοθεί και έχουν γίνει κατανοητές.
- Όπως ίσχυε και στο παρελθόν, η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά, ούτε καν σε νεαρά κορίτσια πριν από την εφηβεία, παρά μόνον εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.
- Στην **εγκυμοσύνη**, το βαλπροϊκό αντενδείκνυται και, συνεπώς, σε γυναίκες που προτίθενται να μείνουν έγκυες, πρέπει να επιλέγεται εναλλακτική θεραπεία, με κατάλληλη συμβουλευτική από ειδικό. Ωστόσο, καθώς ενδέχεται να υπάρχει ένας μικρός αριθμός γυναικών με επιληψία για τις οποίες δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή πέραν του βαλπροϊκού, θα πρέπει να το χρησιμοποιούν με την κατάλληλη υποστήριξη και συμβουλευτική.
- Επιβάλλονται αλλαγές στις **πληροφορίες προϊόντος** (φύλλο οδηγιών χρήσης για τους ασθενείς και ΠΧΠ για τους επαγγελματίες του τομέα υγείας) που να αποτυπώνουν τα νέα αυτά μέτρα, καθώς και αλλαγές στη συσκευασία του φαρμάκου, όπως η προσθήκη **οπτικής προειδοποίησης** σε μορφή κειμένου εντός πλαισίου, η οποία συνοδεύεται ενδεχομένως από άλλα στοιχεία, για παράδειγμα από

ένα σύμβολο. Οι αρμόδιες αρχές φαρμάκων στην εκάστοτε χώρα θα εγκρίνουν τις λεπτομέρειες της οπτικής προειδοποίησης προσαρμοσμένες σε εθνικό επίπεδο.

- Το **εκπαιδευτικό υλικό** με τη μορφή οδηγιών για ασθενείς και γιατρούς θα αποτελέσει επίσης αντικείμενο επικαιροποίησης ώστε να αποτυπώνεται η επί του παρόντος κατάσταση και να παρέχονται οι κατάλληλες ανά ηλικία συμβουλές. Επιπροσθέτως, μια **κάρτα προειδοποίησης ασθενούς** θα προσαρτάται στην εξωτερική συσκευασία προκειμένου οι φαρμακοποιοί να ενημερώνουν την ασθενή κατά την αγορά του φαρμάκου σχετικά με τον ρόλο της.
- Είναι σημαντικό οι ασθενείς να συζητούν οιοσδήποτε ανησυχίες σχετικά με τη φαρμακευτική τους αγωγή με εξειδικευμένο επαγγελματία του τομέα υγείας. **Οι γυναίκες και τα κορίτσια στα οποία έχει συνταγογραφηθεί βαλπροϊκό δεν πρέπει να σταματούν τη θεραπεία τους χωρίς να συμβουλευθούν πρώτα τον γιατρό τους, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη στις ίδιες ή στο κύημα.**
- Περισσότερες πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα υγείας θα είναι διαθέσιμες σε εθνικό επίπεδο εν ευθέτω χρόνω καθώς θα εφαρμόζονται οι συστάσεις.

Οι παρασκευάστριες εταιρείες βαλπροϊκού πρέπει να διενεργήσουν **περαιτέρω μελέτες** για τον χαρακτηρισμό της φύσης και της έκτασης των κινδύνων που ενέχει το βαλπροϊκό, καθώς και να παρακολουθούν την εν εξελίξει χρήση του βαλπροϊκού και τις μακροχρόνιες επιδράσεις του στην εγκυμοσύνη. Οι εν λόγω μελέτες θα αφορούν τη διενέργεια ερευνών μεταξύ των επαγγελματιών του τομέα υγείας και των ασθενών για την αξιολόγηση της απήχησης και της αποτελεσματικότητας των νέων μέτρων, καθώς και τη χρήση δεδομένων από υφιστάμενα μητρώα για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των γνωστών ως "εμβρυϊκό αντισπασμωδικό σύνδρομο" δυσπλασιών σε παιδιά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη, περιλαμβανομένης της σύγκρισής του με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θα αφορούν επίσης τη διενέργεια αναδρομικής μελέτης παρατήρησης για τη διερεύνηση τυχόν συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης των ανδρών στο βαλπροϊκό και του κινδύνου δυσπλασιών και αναπτυξιακών διαταραχών στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού, καθώς και τη διενέργεια μελέτης παρατήρησης για την αξιολόγηση και τον προσδιορισμό των βέλτιστων πρακτικών σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας με βαλπροϊκό και τη μετάβαση σε εναλλακτική θεραπεία.

Επιπροσθέτως, όλες οι παρασκευάστριες εταιρείες των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων οφείλουν να καταρτίσουν **σχέδιο διαχείρισης κινδύνου** το οποίο θα περιγράφει αναλυτικά τα μέτρα που λαμβάνονται για τη διασφάλιση της όσο το δυνατόν ασφαλούς χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Βάση των συστάσεων

Τα μέτρα εγκρίθηκαν κατόπιν επανεξέτασης των διαθέσιμων επιστημονικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων των μελετών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων σχετικά με τη δράση του. Στο πλαίσιο της επανεξέτασης, η PRAC διαβουλευθήκε επίσης ευρέως με επαγγελματίες του τομέα υγείας και με ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων γυναικών που είχαν εκτεθεί στο βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη και των παιδιών τους που είχαν επηρεαστεί) μέσω έγγραφων δηλώσεων, συναντήσεων εμπειρογνομόνων, συναντήσεων με ενδιαφερόμενους φορείς (με επαγγελματίες του τομέα υγείας, οργανώσεις ασθενών, ασθενείς και τις οικογένειές τους), καθώς και μέσω [δημόσιας ακρόασης](#).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής. Σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και για την πρόληψη της ημικρανίας.

Η δραστική ουσία των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να είναι βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό μαγνήσιο, βαλπροϊκό νάτριο, βαλπροϊκό ημινάτριο ή βαλπρομίδη.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, καθώς και στη Νορβηγία και στην Ισλανδία. Κυκλοφορούν με διάφορες εμπορικές ονομασίες, μεταξύ των οποίων: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro και Valprolek.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 9 Μαρτίου 2017, κατόπιν αιτήματος του γαλλικού ρυθμιστικού οργανισμού φαρμάκων ANSM, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η οποία είναι αρμόδια για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και εξέδωσε γνώμη. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι αρμόδια για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθότι η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση για ολοκλήρωση την ΕΕ στις 31/05/2018.