



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31/05/2018
EMA/375438/2018

Schválení nových opatření k zamezení expozice valproátu v těhotenství

Zástupci členských států se dohodli na nových omezeních a programu prevence početí

Dne 21. března 2018 schválila skupina CMDh¹ nová opatření k zamezení expozice plodu v děloze léčivým přípravkům obsahujícím valproát, jelikož tato expozice vystavuje děti vysokému riziku malformací a poruch vývoje.

Léčivé přípravky obsahující valproát byly v EU schváleny na vnitrostátní úrovni k léčbě epilepsie a bipolární poruchy a v některých zemích k prevenci migrény. Nová opatření zahrnují zákaz používání těchto léčivých přípravků u migrény a bipolární poruchy v těhotenství a zákaz léčby epilepsie v těhotenství, pokud je k dispozici jiná účinná léčba.

Tyto léčivé přípravky nesmí užívat také ženy a dívky, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky nového programu prevence početí. Program je vytvořen tak, aby zajistil plnou informovanost pacientek o rizicích a nutnosti zamezit těhotenství.

Na obalu těchto léčivých přípravků musí být rovněž umístěno viditelné upozornění na rizika spojená s těhotenstvím (formou zarámovaného textu s dalšími případnými prvky, např. s výstražným symbolem), přičemž upozornění musí být uvedeno také na kartičce pro pacientky přiložené ke krabici a poskytnuté při každém výdeji léčivého přípravku.

S Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik (PRAC) agentury EMA, který nová opatření přezkoumal a doporučil, se skupina CMDh shodla na tom, že i přes [předchozí doporučení](#), jejichž cílem bylo lépe informovat pacientky o rizicích těchto léčivých přípravků, nedostávají ženy vždy správné informace včas. Nová opatření schválená skupinou CMDh proto zpřísňují předchozí omezení používání valproátu a požadavky na informování žen o rizicích.

Na společnostech, které tyto léčivé přípravky dodávají na trh, se také požaduje, aby provedly další studie týkající se povahy a rozsahu rizik a monitorovaly používání valproátu a dlouhodobé účinky u dotčených těhotenství.

Vzhledem k tomu, že stanovisko skupiny CMDh bylo schváleno většinou hlasů, bylo předloženo Evropské komisi, která vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

¹ Skupina CMDh je regulační orgán pro léčivé přípravky, který zastupuje členské státy Evropské unie (EU), Island, Lichtenštejnsko a Norsko.



Informace pro pacientky a zdravotnické pracovníky

- Léčivé přípravky obsahující valproát jsou v zemích EU k dispozici řadu let k léčbě epilepsie, bipolární poruchy a v některých zemích i migrény. Je známo, že pokud se užívají v těhotenství, mohou způsobit malformace plodu a poruchy vývoje po narození.
- I když byly již dříve učiněny kroky k lepší informovanosti žen o těchto rizicích a k odrazení od používání valproátu u žen a dívek, pokud je k dispozici alternativní léčba, z důkazů vyplývá, že se tyto informace stále k pacientkám nedostávají.
- Léčivé přípravky obsahující valproát jsou tudíž v současnosti kontraindikovány, tj. nesmějí být používány, u dívek a žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou dodržovány podmínky zvláštního **programu prevence početí**. Mezi tyto podmínky patří:
 - *posouzení* možnosti otěhotnění u každé pacientky,
 - *těhotenské testy* před zahájením léčby a podle potřeby v jejím průběhu,
 - *konzultace* o rizicích léčby valproátem a nutnosti *účinné antikoncepce* po celou dobu léčby,
 - *kontrola probíhající léčby* odborníkem nejméně jednou ročně,
 - zavedení nového *formuláře informovaného souhlasu v souvislosti s riziky*, který pacientky a předepisující lékaři při každé takové roční kontrole společně projdou a potvrdí tak, že je pacientka řádně poučena a že poučení rozumí.
- Stejně jako dosud nesmí být léčba valproátem zahájena, pokud je k dispozici alternativní léčba, a to i u mladých dívek před dosažením věku puberty.
- V **těhotenství** je valproát kontraindikován a u žen, které plánují otěhotnět, je po konzultaci s příslušným odborníkem třeba rozhodnout o alternativní léčbě. Může ovšem existovat malý počet žen s epilepsií, u nichž není kromě valproátu vhodná jiná alternativní léčba a jimž je nutné poskytnout odpovídající podporu a poradenství.
- Budou provedeny změny v **informacích o přípravku** (příbalové informaci pro pacientky a souhrnu údajů o přípravku pro zdravotnické pracovníky), které zohlední tyto nové podmínky, a také na obalu přípravku, který bude zahrnovat **viditelné upozornění** ve formě zarámovaného textu, případně s dalšími prvky, např. výstražným symbolem. Orgány pro regulaci léčivých přípravků v jednotlivých zemích schválí příslušné podrobnosti týkající se viditelného upozornění podle situace v dané zemi.
- Rovněž budou aktualizovány **vzdělávací materiály** v podobě pokynů pro pacientky a lékaře, aby odrážely současnou situaci a poskytovaly rady přizpůsobené věku pacientek. K balení bude navíc přiložena **výstražná kartička pro pacientky**, kterou bude moci s pacientkou probrat lékárník při výdeji léčivého přípravku.
- Důležité je, aby pacientky prodiskutovaly všechny své obavy týkající se medikace s příslušným zdravotnickým pracovníkem. **Ženy a dívky, kterým byl předepsán valproát, nemají léčivý přípravek přestat užívat, aniž by se poradily se svým lékařem, protože by tím mohly poškodit sebe nebo nenarozené dítě.**
- Zdravotničtí pracovníci obdrží další informace na vnitrostátní úrovni v návaznosti na zavedená doporučení.

Společnosti, které valproát dodávají na trh, musí provést **další studie** s cílem určit povahu a rozsah rizik spojených s valproátem a monitorovat probíhající používání valproátu a dlouhodobé účinky u dotčených těhotenství. To bude zahrnovat průzkumy u zdravotnických pracovníků a pacientek k posouzení dosahu a účinnosti nových opatření a také použití údajů ze stávajících registrů k další charakteristice malformací známých jako fetální antikonvulzivní syndrom u dětí, jejichž matky užívaly v těhotenství valproát, a porovnání valproátu s ostatními antiepileptiky. Mezi tyto studie patří i retrospektivní observační studie, která zkoumá jakékoli souvislosti mezi expozicí valproátu u mužů a rizikem malformací a poruch vývoje včetně autismu u jejich potomků, a observační studie, která vyhodnotí a určí správnou praxi pro ukončení léčby valproátem a převedení na jinou léčbu.

Kromě toho budou muset všechny společnosti, které takové léčivé přípravky dodávají na trh, zavést **plán řízení rizik** s podrobným popisem opatření, která byla učiněna s cílem zajistit, aby byl léčivý přípravek používán co nejbezpečněji.

Důvody pro doporučení

Opatření vycházejí z přezkumu dostupných vědeckých důkazů, včetně studií o užívání léků a klinických a laboratorních důkazů o účincích léčivého přípravku. Během přezkumu provedl výbor PRAC rozsáhlé konzultace se zdravotnickými pracovníky a pacientkami, včetně žen a jejich dětí, které byly dotčeny užíváním valproátu v těhotenství, prostřednictvím písemných dokumentů, setkání odborníků, setkání zainteresovaných stran (včetně zdravotnických pracovníků, organizací pacientů, pacientek a jejich rodin) a prostřednictvím [veřejného slyšení](#).

Další informace o léčivém přípravku

Léčivé přípravky obsahující valproát se používají k léčbě epilepsie a bipolární poruchy. V některých členských státech EU jsou schváleny také k prevenci migrén.

Léčivou látkou v těchto léčivých přípravcích může být kyselina valproová, valproát hořečnatý, natrium-valproát, valproát semisodium nebo valpromid.

Léčivé přípravky obsahující valproát byly schváleny vnitrostátními postupy ve všech členských státech EU a v Norsku a na Islandu. Jsou dodávány na trh pod různými obchodními názvy, např.: 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 a Valprolek.

Další informace o přezkumu

Přezkum léčivých přípravků obsahujících valproát byl zahájen dne 9. března 2017 na žádost francouzského orgánu pro regulaci léčivých přípravků (ANSM) podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor odpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků. Výbor PRAC vydal soubor doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala stanovisko. Skupina CMDh je orgán zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za

zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy v celé EU.

Protože stanovisko skupiny CMDh bylo přijato většinou hlasů, bylo zasláno Evropské komisi, která dne 31. května 2018 vydala právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.