



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31. svibnja 2018.
EMA/375438/2018

Odobrene nove mjere izbjegavanja izlaganja valproatu u trudnoći

Predstavnici država članica usvojili su nova ograničenja i program za sprječavanje začeca

CMDh¹ je, 21. ožujka 2018., odobrio nove mjere za izbjegavanje izloženosti djece u majčinoj utrobi lijekovima koji sadržavaju valproat jer su izložena djeca pod većim rizikom od malformacija i razvojnih problema.

Lijekovi koji sadržavaju valproat odobreni su na razini država unutar EU-a za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja, a u nekim državama i za sprječavanje migrene. Nove mjere uključuju zabranu upotrebe takvih lijekova protiv migrene ili bipolarnog poremećaja tijekom trudnoće te zabranu liječenja epilepsije tijekom trudnoće osim ako drugo djelotvorno liječenje nije dostupno.

Nadalje, lijekovi se ne smiju primjenjivati ni u jedne žene ni djevojke koja može imati djecu, osim ako su zadovoljeni uvjeti novog programa sprječavanja začeca. Program je osmišljen kako bi se osiguralo da su bolesnice potpuno upoznate s rizicima i potrebom izbjegavanja začeca.

Vizualno upozorenje o rizicima u trudnoći (u obliku uokvirenog teksta s drugim mogućim elementima, kao što je znak upozorenja) također se mora nalaziti na pakiranju lijekova, a upozorenja moraju biti uključena na kartice za bolesnike koje su priložene u kutijama i koje se isporučuju s lijekom svaki put kad se isporučuje i lijek.

CMDh se složio s Odborom za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove, koji je pregledao i preporučio nove mjere, da žene i dalje, unatoč [prethodnim preporukama](#) koje su za cilj imale bolju informiranost bolesnica o rizicima povezanim s ovim lijekovima, ne primaju uvijek točne i pravodobne informacije. Stoga nove mjere koje je odobrio CMDh pooštavaju prethodna ograničenja za primjenu valproata i zahtjeve za informiranje žena o rizicima.

Tvrtke koje stavljaju te lijekove na tržište također moraju provesti dodatna ispitivanja o prirodi i opsegu rizika te pratiti primjenu valproata i dugoročne učinke povezane s primjenom valproata u trudnoći.

Budući da je odluka CMDh-a usvojena većinom glasova, poslana je Europskoj komisiji koja je objavila konačnu zakonski obvezujuću odluku koja vrijedi diljem EU-a.

¹ CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU), Island, Lihtenštajn i Norvešku.



Informacije za bolesnike i zdravstvene radnike

- Lijekovi koji sadržavaju valproat dostupni su u državama EU-a već dugo godina za liječenje epilepsije, bipolarnog poremećaja, a u nekim državama i migrene. Poznato da je primjena u trudnoći može prouzročiti malformacije u djeteta i razvojne poremećaje nakon rođenja.
- Iako su i ranije poduzete mjere s ciljem bolje informiranosti žena o ovim rizicima te se primjena valproata u djevojaka i žena nije preporučivala osim u slučajevima u kojima nije bilo zamjenskog liječenja, dokazi pokazuju da ove informacije i dalje ne dolaze do bolesnica.
- Stoga su lijekovi koji sadržavaju valproat sada kontraindicirani, tj. ne smiju se primjenjivati, u djevojaka i žena koje mogu imati djecu, osim u slučaju kada se slijedi poseban **program sprječavanja začeca**. Ti uvjeti obuhvaćaju:
 - *procjenu* reproduktivnog potencijala svake bolesnice
 - *testove na trudnoću* prije započinjanja liječenja te, prema potrebi, tijekom liječenja
 - *savjetovanje* o rizicima liječenja valproatom i o potrebi primjene *djelotvorne kontracepcije* tijekom liječenja
 - *pregled trenutačnog liječenja* koji specijalist mora provesti najmanje jednom godišnje
 - uvođenje novog *obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom* koji će bolesnice i liječnici koji propisuju lijek pregledati pri svakoj godišnjoj procjeni kako bi se potvrdilo da su bolesnice dobile primjeren savjet te da su ga shvatile.
- Kao i ranije, liječenje valproatom nikada se ne smije započeti osim ako alternativno liječenje nije prikladno, uključujući mlade djevojke koje još nisu ušle u pubertet.
- U **trudnoći** je valproat kontraindiciran te je potrebno, nakon savjetovanja s odgovarajućim specijalistom, odlučiti se za alternativno liječenje za žene koje planiraju trudnoću. Međutim, za manji broj žena s epilepsijom možda neće postojati odgovarajuće alternativno liječenje osim valproata. Tim je ženama potrebno pružiti odgovarajuću podršku i savjetovanje.
- U **informacije o lijeku** (u uputu o lijeku za bolesnike i u Sažetak opisa svojstava lijeka za zdravstvene radnike) unijet će se promjene kako bi se odrazili ti novi uvjeti kao i na pakiranje lijeka, uključujući **vizualno upozorenje** u obliku uokvirenog teksta koji može biti popraćen drugim elementima, kao što su znakovi. Nadležna tijela za lijekove u pojedinačnim državama odobrit će odgovarajuće pojedinosti vizualnog upozorenja za situacije u svojim državama.
- **Edukativni materijali** u obliku vodiča za bolesnike i liječnike također će se ažurirati kako bi prikazali trenutačnu situaciju i omogućili savjete primjerene za određenu dob. Uz to će, uz pakiranje, biti priložena **kartica s upozorenjima za bolesnika** koju ljekarnik s bolesnikom može pregledati pri isporučivanju lijeka.
- Važno je da bolesnici razgovaraju o svim pitanjima koja imaju u vezi s lijekom s odgovarajućim zdravstvenim radnikom. **Žene i djevojke kojima je propisan valproat ne trebaju prestati uzimati lijek bez savjetovanja s liječnikom jer time mogu naštetiti sebi ili nerođenom djetetu.**
- Zdravstveni će radnici pravodobno primiti dodatne informacije na nacionalnoj razini u postupku provedbe preporuka.

Tvrtke koje valproat stavljaju na tržište moraju provesti **dodatna ispitivanja** s ciljem utvrđivanja prirode i opsega rizika koji valproat predstavlja te moraju pratiti trenutačnu primjenu valproata i dugoročne učinke na temelju primjene lijeka tijekom trudnoća. To će uključivati ankete koje će popunjavati zdravstveni radnici i bolesnici kako bi se ocijenio doseg i učinkovitost ovih novih mjera kao i upotrebu podataka iz postojećih registara kako bi se dodatno utvrdile malformacije poznate kao fetalni antikonvulzivni sindrom u djece čije su majke uzimale valproat u trudnoći te usporedbe s drugim antiepilepticima. To, nadalje, uključuje retrospektivno opservacijsko ispitivanje kako bi se utvrdila bilo kakva povezanost između izloženosti valproatu u muškaraca i rizika od malformacija i razvojnih poremećaja uključujući autizam u djece te opservacijsko ispitivanje radi procjene i utvrđivanja najbolje prakse za prekid i zamjenu liječenja valproatom.

Uz to će sve tvrtke koje takve lijekove stavljaju na tržište morati imati utvrđen **plan upravljanja rizikom** u kojem su detaljno navedene mjere poduzete kako bi se osiguralo da se lijek primjenjuje što je moguće sigurnije.

Temelji za preporuke

Mjere se temelje na pregledu dostupnih znanstvenih dokaza, uključujući ispitivanja potrošnje lijeka te kliničke i znanstvene dokaze učinaka lijeka. PRAC se, tijekom pregleda, također iscrpno savjetovao sa zdravstvenim radnicima i bolesnicima, uključujući žene i njihovu djecu koja su tijekom trudnoće bila izložena valproatu, kroz pisane podneske, sastanke sa stručnjacima, sastanke s interesnim skupinama (uključujući zdravstvene radnike, organizacije bolesnika, bolesnike i njihove obitelji) te na [javnoj raspravi](#).

Više o lijeku

Lijekovi koji sadržavaju valproat primjenjuju se za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja. U nekim državama članicama EU-a također su odobreni za sprječavanje migrene.

Djelatna tvar u tim lijekovima može biti valproična kiselina, magnezijev valproat, natrijev valproat, valproat seminatrij ili valpromid.

Lijekovi koji sadržavaju valproat odobreni su u nacionalnim postupcima u svim državama članicama EU-a te u Norveškoj i Islandu. Na tržište se stavljaju pod nazivima nekoliko trgovačkih marki uključujući: 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 i Valprolek.

Više o postupku

Ocjenjivanje lijekova koji sadržavaju valproat započeto je 9. ožujka 2017. na zahtjev Francuske agencije za lijekove i medicinske proizvode (ANSM) u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za liječenje ljudi, koji je donio niz preporuka. Preporuke PRAC-a poslane su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je donijela odluku. CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU) te Island, Lihtenštajn i Norvešku.

Odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene nacionalnim postupcima diljem EU-a.

Budući da je CMDh-ovo stajalište usvojeno većinom glasova, ono je poslano Europskoj komisiji, koja je 31. svibnja 2018. objavila odluku koja je zakonski obvezujuća na području cijelog EU-a.