



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018 05 31
EMA/375438/2018

Patvirtintos naujos priemonės, kuriomis siekiama išvengti valproato poveikio kūdikiui nėštumo laikotarpiu

Valstybių narių atstovai sutarė dėl naujų apribojimų ir nėštumo prevencijos programos

2018 m. kovo 21 d. CMD(h)¹ patvirtino naujas priemones, kuriomis siekiama išvengti vaistų su valproatu poveikio dar negimusiems kūdikiams, kadangi kūdikiams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartoja šiuos vaistus, kyla didelė išsigimimų ir vystymosi sutrikimų rizika.

Vaistai, kurių sudėtyje yra valproato, buvo patvirtinti ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis pagal epilepsijos ir bipolinio sutrikimo gydymo indikacijas, o kai kuriose šalyse – pagal migrenos prevencijos indikaciją. Naujosios priemonės – tai draudimas vartoti tokius vaistus nuo migrenos ar bipolinio sutrikimo nėštumo laikotarpiu ir draudimas gydyti epilepsiją nėštumo laikotarpiu, nebent nebūtų kitų veiksmingų gydymo priemonių.

Be to, šiuos vaistus draudžiama vartoti moterims ir merginoms, kurios gali susilaukti vaikų, nebent laikomasi naujos nėštumo prevencijos programos sąlygų. Ši programa skirta užtikrinti, kad pacientės būtų visapusiškai informuotos apie šią riziką ir būtinybę imtis priemonių nėštumui išvengti.

Be to, ant šių vaistų pakuotės turi būti išspausdintas vaizdinis įspėjimas apie nėštumo laikotarpiu kylančią riziką (apibrėžtas tekstas su kitais galimais elementais, kaip antai įspėjamoju simboliu), o į pacientams skirtas korteles, kurios turėtų būti tvirtinamos prie dėžutės ir pateikiamos su vaistu kaskart, kai jis išduodamas, turi būti įtraukti atitinkami įspėjimai.

CMD(h) pritarė EMA Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC), kuris atliko peržiūrą ir rekomendavo naujas priemones, nuomonei, kad, nepaisant [ankstesnių rekomendacijų](#), kuriomis siekta geriau informuoti pacientus apie riziką, kylančią vartojant šiuos vaistus, moterys vis tiek ne visada laiku gauna teisingą informaciją. Todėl CMD(h) patvirtintomis priemonėmis sugriežtinami ankstesni apribojimai dėl valproato vartojimo ir reikalavimai informuoti moteris apie šią riziką.

Šiais vaistais prekiaujančios bendrovės taip pat privalo atlikti papildomus tyrimus dėl šios rizikos pobūdžio ir masto bei stebėti valproato vartojimą ir ilgalaikį nėštumo laikotarpiu vartoto vaisto poveikį.

Kadangi CMD(h) nuomonei buvo pritarta balsų dauguma, ji buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri paskelbė visoje ES teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

¹ CMD(h) – tai vaistų reguliavimo institucija, atstovaujanti Europos Sąjungos (ES) valstybių narių, Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams.



Informacija pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams

- Vaistai, kurių sudėtyje yra valproato, jau daugelį metų vartojami ES šalyse gydant epilepsiją, bipolinį sutrikimą, o kai kuriose šalyse – migreną. Yra žinoma, kad nėštumo laikotarpiu vartojami šie vaistai gali sukelti kūdikio išsigimimus ir vystymosi sutrikimus jam gimus.
- Nors anksčiau buvo imtasi priemonių, siekiant geriau informuoti moteris apie šią riziką ir atgrasyti merginas bei moteris nuo valproato vartojimo, nebent nebūtų jokios alternatyvos, iš turimų duomenų matyti, kad ši informacija vis dar nepasiekia pacientų.
- Todėl šiuo metu vaistai su valproatu yra „kontraindikuotini“, t. y. jų negalima vartoti merginoms ir moterims, galinčioms susilaukti vaikų, nebent laikomasi specialios **nėštumo prevencijos programos** sąlygų. Nėštumo prevencijos programos sąlygos:
 - turi būti *įvertintos* kiekvienos moters galimybės pastoti;
 - prieš pradėdant gydymą ir pagal poreikį gydymo laikotarpiu turi būti atliekami *tyrimai dėl nėštumo*;
 - visą gydymo laikotarpį pacientės turi būti *konsultuojamos* dėl gydymo valproatu keliamos rizikos ir būtinybės naudoti *veiksmingas kontracepcijos priemones*;
 - bent kartą per metus specialistas turi *peržiūrėti tuo metu pacientei taikomą gydymą*;
 - per kiekvieną tokią kasmetinę peržiūrą pacientai ir vaistus skiriantys gydytojai turi peržiūrėti naują *supažindinimo su rizika patvirtinimo formą*, kad galėtų patvirtinti, jog buvo pateiktos atitinkamos rekomendacijos ir pacientai jas suprato.
- Kaip ir anksčiau, jokiais atvejais gydymo valproatu negalima pradėti, nebent pacientui netinka kiti gydymo būdai; tai taikytina ir lytiškai dar nesubrendusioms mažoms mergaitėms.
- **Nėštumo** laikotarpiu valproato negalima vartoti, o gydant moteris, kurios planuoja pastoti, pasikonsultavus su atitinkamu specialistu reikėtų priimti sprendimą dėl kito gydymo būdo; vis dėlto gali būti kelios epilepsija sergančios moterys, kurioms gali nebūti tinkamų valproato alternatyvų ir kurioms reikėtų suteikti atitinkamą paramą ir konsultacijas.
- **Preparato informaciniai dokumentai** (pacientams skirtas pakuotės lapelis ir sveikatos priežiūros specialistams skirta preparato charakteristikų santrauka) bus pakoreguoti, kad į juos būtų įtraukta informacija apie šias naujas sąlygas, taip pat bus pakoreguota vaisto pakuotė, ant kurios bus išspausdintas **vaizdinis įspėjimas** – apibrauktas tekstas, prie kurio taip pat gali būti pavaizduoti kiti elementai, pvz., atitinkamas simbolis. Kiekvienos valstybės už vaistus atsakingos institucijos patvirtins atitinkamas vaizdinio įspėjimo detales, atsižvelgdamos į aplinkybes savo šalyje.
- Pacientams ir gydytojams skirtų vadovų forma parengta **mokomoji medžiaga** taip pat bus atnaujinta, kad į ją būtų įtraukta informacija apie esamą padėtį ir joje būtų pateikti pagal amžių pritaikyti patarimai. Be to, prie pakuotės bus pritvirtinta **paciento įspėjamoji kortelė**, kad išduodami vaistą vaistininkai galėtų kartu su pacientu peržiūrėti joje pateiktą informaciją.
- Svarbu, kad pacientai su atitinkamu sveikatos priežiūros specialistu aptartų visas iškilusias abejones dėl jiems paskirto vaisto. **Moterims ir merginoms, kurioms paskirtas valproatas, negalima nustoti vartoti vaisto nepasitarus su gydytoju, nes tai gali pakenkti tiek joms, tiek dar negimusiam vaikui.**

- Įgyvendinus rekomendacijas, sveikatos priežiūros specialistams nacionaliniu lygmeniu netrukus bus pateikta daugiau informacijos.

Valproatu prekiaujančios bendrovės turi atlikti **tolesnius tyrimus**, kad galėtų ištirti valproato keliamos rizikos pobūdį ir mastą, taip pat jos turi stebėti, kaip valproatas vartojamas, bei ilgalaikį nėštumo laikotarpiu vartoto vaisto poveikį. Šie tyrimai apims sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų apklausas, kurių metu numatyta įvertinti naujų priemonių pasiekiamumą ir veiksmingumą, taip pat esamų registrų duomenis, kuriais remiantis bus galima išsamiau ištirti išsigimimus, vadinamus antikvulsantų sukeltu vaisiaus sindromu, kuris išsivysto tiems vaikams, kurių motinos vartojo valproatą nėštumo laikotarpiu, ir palyginti šiuos duomenis su duomenimis apie kitus vaistus nuo epilepsijos. Taip pat bus atliktas retrospektyvinis stebimasis tyrimas, kuriuo numatyta ištirti bet kokias vyrų vartoto valproato poveikio sąsajas su jų palikuonių išsigimimų ir vystymosi sutrikimų, įskaitant autizmą, rizika, ir stebimasis tyrimas, kuriuo numatyta įvertinti ir nustatyti geriausią gydymo valproatu nutraukimo ir perėjimo prie gydymo kitu vaistu patirtį.

Be to, visoms tokiems vaistais prekiaujančioms bendrovėms reikės patvirtinti **rizikos valdymo planą**, kuriame turėtų būti išsamiai aprašytos priemonės, skirtos užtikrinti kuo saugesnį vaisto vartojimą.

Rekomendacijų pagrindas

Šios priemonės buvo parengtos peržiūrėjus turimus mokslinius įrodymus, įskaitant vaisto vartojimo tyrimus ir vaisto poveikio klinikinių bei laboratorinių tyrimų duomenis. Peržiūros procedūros metu PRAC taip pat labai plačiai raštu ekspertų posėdžių, susitikimų su suinteresuotaisiais subjektais (įskaitant sveikatos priežiūros specialistus, pacientų organizacijas, pacientus ir jų šeimos narius) metu ir per [viešąjį klausymą](#) konsultavosi su sveikatos priežiūros specialistais ir pacientais, įskaitant moteris ir jų vaikus, kuriems pakenkė nėštumo laikotarpiu jų motinų vartotas valproatas.

Daugiau informacijos apie vaistą

Vaistais su valproatu gydoma epilepsija ir bipolinis sutrikimas. Kai kuriose ES valstybėse narėse jie taip pat įregistruoti pagal migreninio galvos skausmo prevencijos indikaciją.

Šių vaistų veiklioji medžiaga gali būti valpro rūgštis, magnio valproatas, natrio valproatas, valpro rūgštis ir natrio valproato mišinys arba valpromidas.

Vaistai su valproatu vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruoti visose ES valstybėse narėse, taip pat Norvegijoje ir Islandijoje. Šiais vaistais prekiaujama naudojant kelis prekių ženklus, įskaitant 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 ir Valprolek.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Vaistų, kurių sudėtyje yra valproato, peržiūra buvo pradėta 2017 m. kovo 9 d., Prancūzijos vaistų reguliavimo institucijos ANSM prašymu, vadovaujantis [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu](#).

Pirmiausia peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą, – kuris parengė kelias

rekomendacijas. PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h), kuri priėmė atitinkamą nuomonę. CMD(h) – tai institucija, atstovaujanti ES valstybių narių, taip pat Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams. Ji užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi CMD(h) nuomonė buvo priimta balsų dauguma, ji buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri 2018 m. gegužės 31 d. paskelbė visoje ES teisiškai privalomą sprendimą.