



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.05.2018.
EMA/375438/2018

Apstiprināti jauni pasākumi, lai izvairītos no valproāta iedarbības grūtniecības laikā

Dalībvalstu pārstāvji vienojas par jauniem ierobežojumiem un grūtniecības nepieļaušanas programmu

*CMDh*¹ 2018. gada 21. martā apstiprināja jaunus pasākumus ar mērķi novērst valproāta zāļu iedarbību uz augli dzemdē, jo pēc šo zāļu iedarbības zīdaiņiem ir augsts anomāliju un attīstības traucējumu risks.

Eiropas Savienībā valproātu saturošas zāles ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā epilepsijas un bipolāro traucējumu ārstēšanai un dažās valstīs — migrēnas profilaksei. Jaunajos pasākumos ir iekļauts šādu zāļu lietošanas aizliegums migrēnas vai bipolāro traucējumu ārstēšanai grūtniecības laikā un aizliegums ārstēt ar tām epilepsiju grūtniecības laikā, ja ir pieejamas citas efektīvas ārstēšanas iespējas.

Arī sievietes vai meitenes, kurām var iestāties grūtniecība, nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien netiek ievēroti jaunās grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi. Programma ir izstrādāta, lai pacientes pilnībā apzinātos riskus un nepieciešamību izvairīties no grūtniecības.

Uz zāļu iepakojuma ir jābūt arī vizuālam brīdinājumam par grūtniecības riskiem (ierāmētam tekstam ar citiem iespējamiem elementiem, piemēram, brīdinājuma simbolu), kā arī brīdinājumi ir jāiekļauj arī pacienta kartītēs, kas pievienotas zāļu kastītei un ko nodrošina katrā zāļu izsniegšanas reizē.

CMDh piekrita *EMA* Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*PRAC*), kas veica pārskatīšanu un ieteica jaunus pasākumus, viedoklim, ka [iepriekšējo ieteikumu](#) mērķis bija uzlabot pacientu informēšanu par riskiem saistībā ar šīm zālēm, tomēr sievietes joprojām ne vienmēr savlaicīgi bija saņēmušas pareizo informāciju. Tāpēc *CMDh* apstiprinātie jaunie pasākumi pastiprina iepriekšējos valproāta lietošanas ierobežojumus un prasības informēt sievietes par risku.

Uzņēmumiem, kas piedāvā tirgū šīs zāles, ir jāveic arī papildu pētījumi par risku būtību un apmēru, kā arī jānovēro valproāta lietošana un ilgtermiņa ietekme uz skartajām grūtniecībām.

Tā kā *CMDh* nostāju pieņēma ar balsu vairākumu, to iesniedza Eiropas Komisijai, kas izdeva visā ES spēkā esošu juridisku saistošu galīgo lēmumu.

¹ *CMDh* ir zāļu regulatīvā iestāde, kas pārstāv Eiropas Savienības (ES) dalībvalstis, Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju.



Informācija pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem

- Valproātu saturošas zāles jau daudzus gadus ES valstīs ir pieejamas epilepsijas, bipolāru traucējumu ārstēšanai un dažās valstīs arī migrēnas ārstēšanai. Zināms, ka, lietojot grūtniecības laikā, šīs zāles var izraisīt augļa anomālijas un attīstības traucējumus pēc piedzimšanas.
- Kaut gan iepriekš ir veikti pasākumi sieviešu labākai informēšanai par šiem riskiem un meiteņu un sieviešu atturēšanai no valproāta lietošanas, ja vien nav citu alternatīvu, pierādījumi liecina, ka pacientes joprojām nesaņem šo informāciju.
- Tāpēc valproāta zāles tagad ir kontrindicētas, t. i., tās nedrīkst lietot meitenēm un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ja vien netiek ievēroti īpašās **grūtniecības nepieļaušanas programmas** noteikumi. Šie noteikumi ir šādi:
 - katras sievietes reproduktīvā potenciāla *novērtēšana*;
 - *grūtniecības testi* pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā pēc vajadzības;
 - *konsultēšana* par valproāta lietošanas riskiem un nepieciešamību visu ārstēšanas laiku izmantot *efektīvu kontracepciju*;
 - *esošās ārstēšanas izvērtēšana*, ko speciālists veic vismaz reizi gadā;
 - jaunas *riska apstiprinājuma veidlapas* ieviešana, ko pacientes un zāļu izrakstītāji izskatīs katrā šādā ikgadējā izvērtēšanā, lai apliecinātu, ka pacientei ir sniegta attiecīga konsultācija un paciente to ir izpratusi.
- Tāpat kā iepriekš, ārstēšanu ar valproātu nekad nedrīkst uzsākt, ja ir citas piemērotas alternatīvas ārstēšanas iespējas, tostarp jaunām meitenēm pirms pubertātes.
- **Grūtniecības laikā** valproāts ir kontrindicēts, un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ir jālemj par alternatīvu ārstēšanu, konsultējoties ar attiecīgu speciālistu. Tomēr nelielam skaitam epilepsijas pacienšu var nebūt piemērotu valproāta alternatīvu, un šīs pacientes ir attiecīgi jāatbalsta un jākonsultē.
- Tiks veiktas izmaiņas **zāļu informācijā** (lietošanas instrukcijā pacientiem un zāļu aprakstā veselības aprūpes speciālistiem), lai atspoguļotu šos jaunus noteikumus, kā arī tiks mainīts zāļu iepakojums, tostarp tiks pievienots **vizuāls brīdinājums** ierāmēta teksta veidā un, iespējams, ar citiem elementiem, piemēram, simbolu. Katras valsts zāļu iestādes apstiprinās valsts situācijai atbilstošas vizuālā brīdinājuma detaļas.
- Tāpat atjauninās **izglītojošos materiālus** rokasgrāmatu veidā pacientiem un ārstiem, lai atspoguļotu pašreizējo situāciju un sniegtu vecumam piemērotus ieteikumus. Turklāt zāļu iepakojumam pievienos **pacienta brīdinājuma kartīti**, lai, izsniedzot zāles, farmaceiti to var izskatīt kopā ar pacientu.
- Svarīgi, lai pacientes visus jautājumus par zālēm pārrunātu ar attiecīgu veselības aprūpes speciālistu. **Sievietes un meitenes, kurām ir izrakstīts valproāts, nedrīkst pārtraukt šo zāļu lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo tas var izraisīt kaitējumu viņām pašām vai vēl nedzimušam bērnam.**
- Veselības aprūpes speciālisti laikus pēc ieteikumu ieviešanas saņems plašāku informāciju valsts līmenī.

Uzņēmumiem, kas piedāvā tirgū valproātu, ir jāveic **papildu pētījumi**, lai raksturotu valproāta radīto risku būtību un apmēru, novērotu valproāta pastāvīgu lietošanu un ilgtermiņa ietekmi uz skartajām grūtniecībām. Pētījumos ietvers veselības aprūpes speciālistu un pacientu apsekojumus, lai novērtētu jauno pasākumu pieejamību un efektivitāti, kā arī izmantos datus no esošiem reģistriem, lai sīkāk raksturotu anomālijas, kas zināmas kā augļa pretkrampju sindroms bērniem, kuru mātes ir lietojušas valproātu grūtniecības laikā, un to salīdzinātu ar citām pretepilepsijas zālēm. Tāpat tajā ietvers retrospektīvu novērojumpētījumu, pētot jebkādu saistību starp valproāta iedarbību vīriešiem un anomāliju un attīstības traucējumu risku, tostarp autismu, pēcnācējiem, kā arī novērojumpētījumu, lai vērtētu un apzinātu labāko praksi valproāta terapijas pārtraukšanai un nomaiņai.

Turklāt visiem uzņēmumiem, kas piedāvā tirgū šādas zāles, ir jāievieš **riska pārvaldības plāns**, kurā detalizēti aprakstīti veicamie pasākumi, lai nodrošinātu pēc iespējas drošāku šo zāļu lietošanu.

Ieteikumu pamats

Pasākumu pamatā ir pārskatīti pieejamie zinātniskie pierādījumi, tostarp zāļu patēriņa pētījumi, kā arī klīniskie un laboratorijas pierādījumi par zāļu ietekmi. Pārskatīšanas laikā *PRAC* ļoti plaši arī apspriedās ar veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, tostarp sievietēm un viņu bērniem, kuri grūtniecības laikā tika pakļauti valproāta iedarbībai. Apspriešanās notika ar rakstveida iesniegumiem, ekspertu sanāksmēm, sanāksmēm ar ieinteresētām personām (tostarp veselības aprūpes speciālistiem, pacientu organizācijām un pacientu ģimenēm), kā arī organizēja [atklātu uzklaušānu](#).

Papildu informācija par zālēm

Valproāta zāles tiek lietotas epilepsijas un bipolāro traucējumu ārstēšanai. Dažās ES dalībvalstīs tās ir reģistrētas arī migrēnas galvassāpju profilaksei.

Šo zāļu aktīvā viela var būt valproīnskābe, magnija valproāts, nātrijs valproāts, valproātseminātrijs vai valpromīds.

Valproāta zāles ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā visās ES dalībvalstīs, kā arī Norvēģijā un Islandē. Tās tirgū ir pieejamas ar dažādiem zīmoliem, tostarp: *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* un *Valprolek*.

Vairāk par procedūru

Valproātus saturošu zāļu pārskatīšanu uzsāka 2017. gada 9. martā pēc Francijas zāļu regulatīvās iestādes *ANSM* pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Vispirms pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīgā komiteja, kura sagatavoja ieteikumu kopumu. *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma atzinumu. *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, kā arī Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošības standartu saskaņošanu zālēm, kas nacionālo procedūru veidā ir reģistrētas visā ES.

Tā kā *CMDh* nostāju pieņēma ar balsu vairākumu, to iesniedza Eiropas Komisijai, kas 2018. gada 31. maijā izdeva ES mēroga juridiski saistošu lēmumu.