



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.05.2018 r.  
EMA/375438/2018

## Zatwierdzono nowe środki mające na celu unikanie ekspozycji na walproinian w czasie ciąży

Przedstawiciele państw członkowskich uzgodnili nowe ograniczenia oraz program zapobiegania ciąży

21 marca 2018 r. CMDh<sup>1</sup> zatwierdziła nowe środki mające na celu unikanie ekspozycji dzieci w łonie matki na leki zawierające walproinian ze względu na wysokie ryzyko powstania wad i problemów rozwojowych u takich dzieci.

Leki zawierające walproinian zostały dopuszczone do obrotu na szczeblu krajowym w UE z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, a w niektórych państwach do stosowania w profilaktyce migreny. Wspomniane nowe środki obejmują zakaz stosowania takich leków z powodu migreny lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w czasie ciąży oraz zakaz leczenia padaczki w czasie ciąży, chyba że nie są dostępne żadne inne skuteczne metody leczenia.

Ponadto leków tych nie wolno stosować u żadnej kobiety lub dziewczynki zdolnej do urodzenia dziecka, o ile nie spełniono warunków określonych w nowym programie zapobiegania ciąży. Program ten ma na celu zagwarantowanie, że pacjentki zostały w pełni uświadomione w kwestii zagrożeń i konieczności unikania zajścia w ciążę.

Należy również umieścić wizualne ostrzeżenie na temat ryzyka związanego z ciążą (w postaci tekstu ujętego w ramki z innymi możliwymi elementami, takimi jak symbol ostrzegawczy) na opakowaniach tych leków oraz stosowne ostrzeżenia na kartach pacjenta dołączonych do opakowania i dostarczanych za każdym razem z wydawanym lekiem.

Wraz z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA), który przeprowadził analizę i zalecił te nowe środki, CMDh ustaliła, że pomimo [wcześniejszych zaleceń](#) mających na celu lepsze informowanie pacjentów o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem tych leków, kobiety nadal nie zawsze otrzymywały właściwe informacje we właściwym czasie. Dlatego nowe środki zatwierdzone przez CMDh rozszerzają wcześniejsze ograniczenia dotyczące stosowania walproinianu i kładą nacisk na wymóg informowania kobiet o zagrożeniach.

---

<sup>1</sup> CMDh jest organem nadzorującym leki reprezentującym państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE), Islandię, Liechtenstein i Norwegię.



Firmy wprowadzające te leki do obrotu muszą również przeprowadzić dodatkowe badania dotyczące charakteru i zakresu tych zagrożeń, a także monitorować stosowanie walproinianu oraz odległe następstwa związane z zagrożonymi ciążami.

Stanowisko CMDh uzgodniono większością głosów, dlatego przesłano je do Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną prawomocną decyzję, ważną w całej UE.

### Informacje dla pacjentów i personelu medycznego

- Od wielu lat leki zawierające walproinian są dostępne w państwach UE do stosowania w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, a niektórych państwach – w leczeniu migreny. Wiadomo, że jeśli stosowane są w ciąży, mogą spowodować wady rozwojowe u dziecka i zaburzenia rozwojowe po urodzeniu.
- Chociaż już wcześniej podjęto pewne działania mające na celu lepsze informowanie kobiet o tych zagrożeniach oraz zniechęcające do stosowania walproinianu u dziewcząt i kobiet, o ile istnieje jakakolwiek alternatywa, dowody wskazują na to, że informacje te wciąż nie docierają do pacjentek.
- Dlatego obecnie leki zawierające walproinian są przeciwwskazane (to znaczy nie mogą być stosowane) u dziewcząt i kobiet zdolnych do urodzenia dziecka, chyba że przestrzegane są warunki określone w specjalnym **programie zapobiegania ciąży**. Obejmują one:
  - ocenę zdolności każdej pacjentki do zajścia w ciążę;
  - wykonanie *testu ciążowego* przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia, w zależności od potrzeb;
  - *udzielenie porad* w sprawie zagrożeń związanych z leczeniem walproinianem i konieczności stosowania *skutecznej antykoncepcji* przez cały czas trwania leczenia;
  - *weryfikację prowadzonego leczenia* przez specjalistę przynajmniej raz w roku;
  - wprowadzenie nowego *formularza potwierdzenia znajomości zagrożeń* omawianego przez pacjentów i lekarzy przepisujących lek podczas każdej takiej corocznej weryfikacji w celu zaświadczenia, że stosowne porady zostały przekazane i zrozumiane.
- Tak jak wcześniej, nigdy nie należy rozpoczynać leczenia walproinianem, chyba że alternatywne terapie są nieodpowiednie, na przykład u młodych dziewcząt przed pokwitaniem.
- W czasie **ciąży** walproinian jest przeciwwskazany, a u kobiet planujących ciążę należy podjąć decyzję o zastosowaniu alternatywnej terapii po konsultacji z odpowiednim specjalistą; może jednak istnieć niewielka liczba kobiet z padaczką, w przypadku których nie ma odpowiedniej alternatywy dla walproinianu i którym należy zapewnić należyte wsparcie oraz przekazać stosowne porady.
- W **drukach informacyjnych** (ulotce dołączonej do opakowania dla pacjenta i ChPL dla fachowego personelu medycznego), a także na opakowaniu leku wprowadzone zostaną zmiany uwzględniające te nowe warunki, w tym **wizualne ostrzeżenie** w postaci tekstu ujętego w ramki, któremu mogą towarzyszyć inne elementy, takie jak symbol. Właściwe organy ds. leków w poszczególnych krajach zatwierdzą odpowiednie szczegóły dotyczące wizualnych ostrzeżeń stosownie do sytuacji w danym kraju.

- Zostaną także zaktualizowane **materiały edukacyjne** w formie informatorów dla pacjentów i lekarzy tak, by uwzględnić bieżącą sytuację i przekazać stosowne do wieku porady. Poza tym do opakowań leków zostanie dołączona **karta z ostrzeżeniem dla pacjenta**, aby farmaceuci mogli omówić ją z pacjentem, wydając mu lek.
- Ważne jest, żeby pacjenci rozmawiali o swoich obawach związanych ze stosowanym lekiem z właściwymi przedstawicielami personelu medycznego. **Kobiety i dziewczęta, którym przepisano walproinian, nie powinny przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem, gdyż w ten sposób mogą zaszkodzić sobie lub nienarodzonemu dziecku.**
- W stosownym czasie przedstawiciele personelu medycznego otrzymają dodatkowe informacje na poziomie krajowym, w miarę wdrażania zaleceń.

Firmy wprowadzające do obrotu walproinian muszą przeprowadzić **dotkadowe badania** dotyczące charakteru i zakresu zagrożeń stwarzanych przez walproinian, a także nieustannie monitorować stosowanie walproinianu oraz odległe następstwa związane z zagrożonymi ciążami. Działania te będą obejmować badania ankietowe prowadzone wśród personelu medycznego i pacjentów w celu oceny zasięgu i skuteczności nowych środków oraz wykorzystanie danych z istniejących rejestrów w celu lepszego opisanie wad rozwojowych znanych jako zespół wad wrodzonych związanych z wewnątrzmaciczną ekspozycją na leki przeciwdrgawkowe (ang. foetal anticonvulsant syndrome) u dzieci, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Obejmują one również retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu poszukiwanie wszelkich powiązań między ekspozycją na walproinian u mężczyzn a ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych i zaburzeń rozwojowych, w tym autyzmu, u potomstwa oraz badanie obserwacyjne dotyczące oceny i określenia najlepszej praktyki przerywania leczenia walproinianem i zamiany na inne leczenie.

Poza tym wszystkie firmy wprowadzające takie leki do obrotu będą musiały wdrożyć **plan zarządzania ryzykiem**, w którym wyszczególniono środki podjęte w celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego sposobu stosowania leku.

#### *Podstawy zaleceń*

Środki te opracowano na podstawie analizy dostępnych dowodów naukowych, w tym danych z badań nad stosowaniem leku oraz dowodów klinicznych i laboratoryjnych potwierdzających działania danego leku. Podczas tych analiz PRAC prowadził również szeroko zakrojone konsultacje z przedstawicielami personelu medycznego i z pacjentami, w tym także z kobietami i ich dziećmi, które doznały szkód w wyniku stosowania walproinianu w czasie ciąży, w oparciu o oświadczenia pisemne, spotkania z ekspertami, spotkania z zainteresowanymi stronami (w tym z przedstawicielami personelu medycznego i organizacji pacjentów oraz z pacjentami i ich rodzinami), a także w ramach [wysłuchania publicznego](#).

---

### **Więcej informacji o leku**

Leki zawierające walproinian stosowane są w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W niektórych państwach członkowskich UE zostały one również dopuszczone do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce migrenowych bólów głowy.

Składnikiem czynnym tych leków może być kwas walproinowy, walproinian magnezu, walproinian sodu, diwalproinian sodu lub walpromid.

Leki zawierające walproinian zostały dopuszczone do obrotu na podstawie procedur krajowych we wszystkich państwach członkowskich oraz w Norwegii i Islandii. Są one dostępne w obrocie pod kilkoma nazwami firmowymi, takimi jak: 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.

### **Więcej informacji o procedurze**

Procedurę weryfikacji danych dotyczących leków zawierających walproinian wszczęto w dniu 9 marca 2017 r. na wniosek francuskiej agencji ds. leków (ANSM) zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Weryfikację przeprowadził po raz pierwszy Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) – komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Zalecenia PRAC zostały przesłane do grupy koordynacyjnej ds. procedury wzajemnego uznania oraz procedury zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła stanowisko w tej sprawie. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za ujednolicenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh przyjęto większością głosów, zostało ono przesłane do Komisji Europejskiej, która w dniu 31 maja 2018 r. wydała prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.