



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31. 5. 2018
EMA/375438/2018

Novoprijaté opatrenia na zabránenie vystaveniu valproátu v tehotenstve

Zástupcovia členských štátov sa dohodli na nových obmedzeniach a programe prevencie tehotenstva

CMDh (Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky)¹ schválila 21. marca 2018 nové opatrenia, aby sa predišlo vystaveniu liekom obsahujúcim valproát počas vnútromaternicového vývoja detí, keďže existuje vysoké riziko malformácií a vývojových porúch.

Lieky obsahujúce valproát boli v krajinách EÚ povolené na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy a v niektorých krajinách aj na prevenciu migrény. Nové opatrenia zahŕňajú zákaz používania takýchto liekov na migrénu alebo bipolárnu poruchu v tehotenstve, ako aj zákaz liečby epilepsie v tehotenstve s výnimkou prípadov, ak nie je dostupná iná účinná liečba.

Lieky sa nesmú používať ani u žien a dievčat v plodnom veku, ak nie sú splnené podmienky nového programu prevencie tehotenstva. Cieľom programu je zabezpečiť, aby boli pacientky plne oboznámené s rizikami a nutnosťou zabrániť otehotneniu.

Na obal lieku sa musí umiestniť vizuálna výstraha pred rizikami súvisiacimi s tehotenstvom (vo forme zvýrazneného textu v rámečku s ďalšími možnými prvkami, ako je výstražný symbol) a výstrahy musia byť uvedené aj na kartách pre pacientov priložených k škatuli, ktoré sa odovzdávajú s liekom vždy pri jeho výdaji.

Skupina CMDh sa stotožnila s názorom Výboru pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC) agentúry EMA, ktorý vykonal preskúmanie a odporučil nové opatrenia, že napriek [predchádzajúcim opatreniam](#) zameraným na lepšie informovanie pacientiek o rizikách týchto liekov ženy ešte stále nedostávajú vždy správne a včasné informácie. Nové opatrenia navrhnuté skupinou CMDh preto sprísňujú predchádzajúce obmedzenia spojené s používaním valproátu, ako aj požiadavky týkajúce sa informovania žien o súvisiacom riziku.

Od spoločností, ktoré uvádzajú tieto lieky na trh, sa tiež požaduje, aby uskutočnili dodatočné štúdie o povahe a rozsahu rizík a aby monitorovali používanie valproátu a jeho dlhodobé účinky na dotknuté tehotenstvá.

¹ Skupina CMDh je regulačný orgán pre lieky, zastupujúci členské štáty Európskej únie (EÚ), Island, Lichtenštajnsko a Nórsko.



Kedže rozhodnutie skupiny CMDh bolo schválené väčšinou hlasov, bolo zaslané Európskej komisii, ktorá prijala konečné rozhodnutie právne záväzné v celej EÚ.

Informácie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov

- Lieky obsahujúce valproát sú už niekoľko rokov dostupné v krajinách EÚ na liečbu epilepsie, bipolárnej poruchy a v niektorých krajinách aj na liečbu migrény. Je známe, že ak sa používajú v tehotenstve, môžu viesť malformáciám a vývojovým poruchám po narodení.
- Hoci už boli podniknuté kroky na zlepšenie informovanosti žien o týchto rizikách a na odradenie od používania valproátu u dievčat a žien s výnimkou tých, pre ktoré neexistuje žiadna iná alternatíva, tieto informácie sa dokázane ešte stále nedostávajú k pacientkam.
- Z tohto dôvodu sú lieky s obsahom valproátu odteraz kontraindikované, t. j. nesmú sa používať, u dievčat a žien v plodnom veku, pokiaľ nie sú dodržiavané podmienky osobitného **programu prevencie tehotenstva**. Patria k nim:
 - *posúdenie* možnosti otehotnenia u každej pacientky,
 - prípadne *tehotenský test* pred začatím liečby a počas nej,
 - *poradenstvo* o rizikách liečby valproátom a potrebe *účinnnej antikoncepcie* počas liečby,
 - *posúdenie prebiehajúcej liečby* odborníkom, a to minimálne raz za rok,
 - zavedenie nového *formulára potvrdenia rizika*, ktorý vyplnia pacientky a predpisujúci lekári v rámci každoročného posúdenia, aby potvrdili, že im boli poskytnuté vhodné rady a že im porozumeli.
- Naďalej platí, že s liečbou valproátom sa má začínať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba. To platí aj v prípade mladých dievčat vo predpubertálnom veku.
- Počas **tehotenstva** je valproát kontraindikovaný a je nutné rozhodnúť o alternatívnej liečbe na základe konzultácie s príslušným odborným lekárom, pokiaľ ide o plánovanie tehotenstva. Existuje však malá skupina žien s epilepsiou, pre ktoré neexistuje vhodná alternatívna liečba k valproátu a ktorým sa má poskytnúť primeraná podpora a poradenstvo.
- Pokiaľ ide o **informácie o lieku** (písomná informácia pre pacientov a súhrn charakteristických vlastností lieku pre zdravotníckych pracovníkov), urobia sa zmeny, ktoré zohľadnia tieto nové podmienky. Tieto zmeny sa budú vzťahovať aj na obal lieku a budú zahŕňať **vizuálnu výstrahu** vo forme zvýrazneného textu v rámčeku, ktorý môže byť doplnený inými prvkami, ako je napríklad symbol. Liekové agentúry v jednotlivých krajinách odsúhlasia príslušné prvky vizuálnej výstrahy z hľadiska vnútroštátnych podmienok.
- Aktualizujú sa aj **vzdelávacie materiály** pre pacientov a lekárov vo forme usmernení, aby odrážali súčasnú situáciu a poskytovali poradenstvo primerané veku. Navyše sa k baleniu priloží **pohotovostná karta pacienta**, aby si ju lekárnik mohol s pacientkou pri výdaji lieku pozrieť.
- Je dôležité, aby sa pacienti porozprávali s príslušným odborným lekárom o svojich obavách v súvislosti s liečbou. **Ženy a dievčatá, ktorým bol predpísaný valproát, nemajú prestať používať liek bez toho, aby sa poradili so svojím lekárom, keďže by to mohlo poškodiť ich samé alebo ich nenarodené dieťa.**

- Zdravotníckí pracovníci dostanú ďalšie informácie od vnútroštátnych orgánov v dohľadnom čase po uvedení odporúčaní do praxe.

Spoločnosti, ktoré uvádzajú valproát na trh, musia uskutočniť **ďalšie štúdie** s cieľom charakterizovať povahu a rozsah rizík spojených s valproátom a monitorovať prebiehajúce používanie valproátu a jeho dlhodobé účinky na dotknuté tehotenstvá. Bude to zahŕňať prieskumy zamerané na zdravotníckych pracovníkov a pacientov, aby sa posúdilo dodržiavanie a účinnosť nových opatrení, ako aj používanie údajov z existujúcich registrov na porovnanie s inými antiepileptikami a na ďalšiu charakterizáciu malformácií známych ako fetálny antikonvulzívny syndróm u detí, ktorých matky dostávali valproát v tehotenstve. Ich súčasťou bude aj retrospektívna pozorovacia štúdia u mužov s cieľom zistiť súvislosť medzi expozíciou valproátu a rizikami malformácií a vývojových porúch vrátane autizmu u ich detí, ako aj pozorovacia štúdia na zhodnotenie a určenie najlepších postupov na ukončenie liečby valproátom alebo na prechod na inú liečbu.

Všetky spoločnosti, ktoré uvádzajú tieto lieky na trh, musia okrem toho zaviesť **plán riadenia rizík**, v ktorom budú podrobne uvedené opatrenia zabezpečujúce, že sa liek používa čo najbezpečnejším spôsobom.

Základ odporúčaní

Opatrenia vychádzajú z preskúmania dostupných vedeckých dôkazov vrátane štúdií o používaní lieku a z klinických a laboratórnych dôkazov o účinkoch lieku. Počas preskúmania výbor PRAC písomne podrobne konzultoval so zdravotníckymi pracovníkmi a s pacientmi vrátane žien a ich detí postihnutých používaním valproátu počas tehotenstva prostredníctvom písomných podaní, stretnutí odborníkov, stretnutí so zainteresovanými stranami (vrátane zdravotníckych pracovníkov, organizácií pacientov, pacientov a ich rodín) a tiež prostredníctvom [vypočutia verejnosti](#).

Ďalšie informácie o lieku

Lieky obsahujúce valproát sa používajú na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy. V niektorých členských štátoch EÚ sú povolené na prevenciu bolesti hlavy spôsobenú migrénou.

Liečivom v týchto liekoch môže byť kyselina valproová, valproát horečnatý, valproát sodný, seminátriumvalproát alebo valpromid.

Lieky obsahujúce valproát boli povolené prostredníctvom vnútroštátnych postupov vo všetkých členských štátoch EÚ a v Nórsku a na Islande. Na trh sa uvádzajú pod rôznymi obchodnými značkami vrátane: 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.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie liekov obsahujúcich valproát sa začalo 9. marca 2017 na žiadosť regulačného orgánu pre lieky vo Francúzsku ANSM podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#).

Preskúmanie najskôr uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), výbor zodpovedný za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal súbor

odporúčaní. Odporúčania výboru PRAC sa poslali koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala stanovisko. Skupina CMDh je orgán zastupujúci členské štáty EÚ, Island, Lichtenštajnsko a Nórsko. Zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky povolené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Keďže skupina CMDh prijala stanovisko väčšinou hlasov svojich členov, poslala ho Európskej komisii, ktorá prijala 31. mája 2018 rozhodnutie právne záväzné v celej EÚ.