



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31. maj 2018
EMA/375438/2018

Sprejetje novih ukrepov za preprečevanje izpostavljenosti valproatu v nosečnosti

Predstavniki držav članic so se dogovorili o novih omejitvah in programu preprečevanja nosečnosti

Odbor CMDh¹ je 21. marca 2018 sprejel nove ukrepe za preprečevanje izpostavljenosti ploda valproatu v maternici, ker izpostavljene otroke ogrožata veliko tveganje za malformacije in razvojne težave.

Zdravila, ki vsebujejo valproat, so bila v EU odobrena po nacionalnih postopkih za zdravljenje epilepsije in bipolarni motnje, v nekaterih državah pa tudi za preprečevanje migrene. Novi ukrepi vključujejo prepoved uporabe tovrstnih zdravil za preprečevanje migrene ali bipolarni motnje v nosečnosti ter prepoved zdravljenja epilepsije v nosečnosti, razen če ni na voljo nobeno drugo učinkovito zdravilo.

Poleg tega se ta zdravila ne smejo uporabljati pri nobeni ženski ali dekletu, ki ima lahko otroke, razen če so izpolnjeni pogoji novega programa za preprečevanje nosečnosti. Program je zasnovan za zagotavljanje celovite seznanjenosti bolnic s tveganji in potrebo po izogibanju nosečnosti.

Na obojnino zdravil je treba namestiti tudi vizualno opozorilo o tveganjih, povezanih z nosečnostjo (v obliki besedila v pravokotniku z drugimi možnimi elementi, npr. znakom za opozorilo), opozorila pa je treba vključiti tudi na kartice bolnikov, ki so pritrjene na škatlo in dobavljene z zdravilom pri vsaki izdaji zdravila.

Skupina CMDh se je strinjala z Odborom za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) agencije EMA, ki je izvedel pregled in priporočil nove ukrepe, da ženske kljub [prejšnjim priporočilom](#) za boljše seznanjanje bolnic o tveganjih pri jemanju teh zdravil pravih informacij še vedno ne prejmejo pravočasno. Novi ukrepi, ki jih je sprejela skupina CMDh, torej zaostrejujejo prejšnje omejitve glede uporabe valproata in zahteve za obveščanje žensk o tveganju.

Družbe, ki tržijo ta zdravila, morajo izvesti tudi dodatne študije o naravi in obsegu tveganj ter spremljati uporabo valproata in dolgotrajne učinke na zadevne nosečnosti.

Ker je bilo stališče skupine CMDh izglasovano z večino, je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je izdala pravno zavezujoči sklep, veljaven po vsej EU.

¹ Skupina CMDh je regulativni organ za zdravila, ki zastopa države članice Evropske unije (EU), Islandijo, Lihtenštajn ter Norveško.



Informacije za bolnike in zdravstvene delavce

- Zdravila, ki vsebujejo valproat, so v Evropski uniji že vrsto let na voljo za zdravljenje epilepsije, bipolarni motnje in v nekaterih državah migrene. Znano je, da lahko ob jemanju v nosečnosti pri otroku povzročijo malformacije in razvojne motnje po rojstvu.
- Čeprav so bili pred tem sprejeti koraki za boljše obveščanje žensk o teh tveganjih in odvrčanje od uporabe valproata pri dekletih in ženskah, razen če ni bilo druge možnosti, podatki kažejo, da te informacije bolnic ne dosežejo.
- Zdravila, ki vsebujejo valproat, so zdaj torej kontraindicirana, tj. pri deklicah in ženskah, ki imajo lahko otroke, se ne smejo uporabljati, razen ob upoštevanju pogojev posebnega **programa za preprečevanje nosečnosti**. Mednje spadajo:
 - *ocena* možnosti vsake ženske za zanositev,
 - *nosečnostni testi* pred začetkom zdravljenja, med njim in po zdravljenju,
 - *svetovanje* o tveganjih zdravljenja z valproatom in potrebi po *učinkoviti kontracepciji* ves čas zdravljenja,
 - *specialistični pregled zdravljenja* vsaj enkrat na leto,
 - uvedba novega *obrazca za potrditev seznanjenosti s tveganji* za bolnice in zdravnike, ki zdravila predpisujejo, da ga preberejo in potrdijo, da so prejeli/dali potrebne nasvete in da so jih bolnice razumele.
- Tako kot prej se zdravljenje z valproatom ne sme nikoli začeti, razen če ni na voljo drugega zdravljenja, kar velja tudi za deklice pred puberteto.
- V **nosečnosti** je valproat kontraindiciran, zato se je treba pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, ob ustreznem specialističnem svetovanju odločiti za nadomestno zdravljenje; vendar pa pri manjšem številu žensk z epilepsijo ni drugega ustreznega zdravljenja razen valproata, zato jim je treba ustrezno pomagati in jim svetovati.
- Spremenjene bodo **informacije o zdravilu** (navodilo za uporabo za bolnike in povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravstvene delavce), da bodo vsebovale te nove pogoje, ter tudi ovojnina zdravila, vključno z **vizualnim opozorilom** v obliki uokvirjenega besedila, ki ga lahko spremljajo drugi elementi, npr. simbol. Organi za zdravila v posameznih državah se bodo dogovorili o ustreznih podrobnostih vizualnega opozorila glede na nacionalne razmere.
- Posodobljeno bo tudi **izobraževalno gradivo** v obliki priročnikov za bolnike in zdravnike, in sicer tako, da bodo v njem upošteevane trenutne okoliščine in bo vsebovalo starosti primerne nasvete. Poleg tega bo na ovojnino pritrjena **opozorilna kartica**, tako da jo bodo lahko farmacevti pri izdaji zdravila pregledali skupaj z bolnico.
- Pomembno je, da se bolniki o vseh pomislekih glede zdravila posvetujejo z ustreznim zdravstvenim delavcem. **Ženske in dekleta, ki so jim predpisali valproat, zdravila ne smejo prenehati jemati brez posvetovanja z zdravnikom, saj bi lahko s tem škodovale sebi ali svojemu nerojenemu otroku.**
- Zdravstveni delavci bodo prejeli dodatne informacije na nacionalni ravni, in sicer pravočasno, ko se bodo priporočila začela izvajati.

Družbe, ki tržijo valproat, morajo izvesti **nadaljnje študije** za opredelitev narave in obsega tveganja, ki ga predstavlja valproat, ter spremljanje njegove trenutne uporabe in dolgoročnih učinkov pri zadevnih nosečnostih. Med drugim bodo izvedle ankete med zdravstvenimi delavci in bolniki za oceno dosega in učinkovitosti novih ukrepov, uporabo podatkov iz obstoječih registrov za nadaljnjo opredelitev malformacij, znanih kot fetalni antikonvulzivni sindrom, pri otrocih, katerih matere so v nosečnosti jemale valproat, in primerjavo z drugimi zdravili za preprečevanje epileptičnih napadov. Poleg tega bodo izvedle retrospektivno opazovalno študijo za proučitev povezave med izpostavljenostjo valproatu pri moških ter tveganjem za malformacije in razvojne anomalije, vključno z avtizmom, pri potomcih, ter opazovalno študijo za oceno in prepoznavo dobre prakse za prekinitvev in zamenjavo zdravljenja z valproatom.

Vse družbe, ki tržijo tovrstna zdravila, bodo morale imeti tudi vzpostavljen **načrt za obvladovanje tveganja**, v katerem bodo določeni ukrepi za zagotavljanje, da se zdravilo uporablja čim bolj varno.

Osnova za priporočila

Ukrepi temeljijo na pregledu razpoložljivih znanstvenih dokazov, vključno s študijami uporabe zdravil ter kliničnih in laboratorijskih podatkov o učinkih zdravila. Med pregledom se je odbor PRAC zelo obsežno posvetoval tudi z zdravstvenimi delavci in bolniki, vključno z ženskami in njihovimi otroki, ki jih je prizadela uporaba valproata med nosečnostjo, s pisnimi predlogi, strokovnimi srečanji, sestanki z deležniki (vključno z zdravstvenimi delavci, organizacijami bolnikov, bolniki in njihovimi družinami) ter z [javnim zaslišanjem](#).

Več o zdravilu

Zdravila, ki vsebujejo valproat, se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in bipolarni motnje. V nekaterih državah članicah so odobrena tudi za preprečevanje migrenskih glavobolov.

Učinkovina v teh zdravilih je lahko valprojska kislina, magnezijev valproat, natrijev valproat, valproat seminatrij ali valpromid.

Zdravila, ki vsebujejo valproat, so bila odobrena po nacionalnih postopkih v vseh državah članicah EU ter na Norveškem in na Islandiji. Tržijo se pod različnimi trgovskimi imeni, in sicer: 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 in Valprolek.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo valproat, se je začel 9. marca 2017 na zahtevo francoskega organa za zdravila (ANSM) v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in

Norveško. Odgovorna je za zagotovitev usklajenih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina svoje stališče sprejela z večino glasov, so ga poslali Evropski komisiji, ki je 31. maja 2018 izdala končni pravno zavezujoči sklep, ki velja po vsej EU.