

▼ Valproát: nové obmedzenia užívania, zavedenie Programu prevencie tehotenstva

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

27. 11. 2018

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,
vážená pani magistra, vážený pán magister,

držitelia registračných rozhodnutí pre lieky obsahujúce valproát – spoločnosti Desitin, G.L.Pharma, Ratiopharm, Sandoz a sanofi-aventis Pharma Slovakia, so súhlasom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv a v súlade s požiadavkami Európskej liekovej agentúry (EMA) si Vás dovoľujú touto cestou informovať o **dôležitých nových kontraindikáciách, zdôraznených varovaniach a opatreniach týkajúcich sa prevencie expozície valproátu počas tehotenstva.**

Súhrn

- **Valproát sa nemá podávať dievčatám v detskom veku a ženám vo fertilnom veku s výnimkou situácií, keď iná liečba nie je účinná alebo nie je tolerovaná.**
- **Deti vystavené valproátu *in utero* majú zvýšené riziko závažných vývojových porúch (až do 30–40 % prípadov) a vrodených malformácií (približne v 10 % prípadov).**
- **V tehotenstve a u žien vo fertilnom veku sú platné nové kontraindikácie:**
 - **pri liečbe epilepsie**
 - » **valproát je v tehotenstve kontraindikovaný. Výnimku predstavujú situácie, keď nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba,**
 - » **valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ak nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (popísané nižšie),**
 - **pri liečbe bipolárnej poruchy**
 - » **valproát je v tehotenstve kontraindikovaný,**
 - » **valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ak nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (popísané nižšie).**
- **U žien vo fertilnom veku, ktoré v súčasnosti užívajú valproát, môže byť potrebné liečbu prehodnotiť a rozhodnúť, či sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (popísané nižšie).**

Hlavné body Programu prevencie tehotenstva:

Predpisujúci lekár musí zabezpečiť, aby:

- u každej pacientky boli zhodnotené individuálne okolnosti, vrátane diskusie s pacientkou a jej súhlasu so spoluprácou, aby boli prediskutované terapeutické možnosti a aby pacientka porozumela rizikám a opatreniam na minimalizáciu týchto rizík,
- u všetkých pacientok bola zhodnotená možnosť otehotnieť,
- pacientka porozumela a potvrdila, že rozumie rizikám vrodených malformácií a vývojových porúch nervového systému, vrátane rozsahu týchto rizík u detí exponovaných valproátu *in utero*,
- pacientka porozumela nutnosti podstúpiť tehotenský test pred začatím liečby a v priebehu liečby, podľa potreby,
- pacientka bola ohľadne antikoncepcie poučená a aby bola schopná dodržiavať pokyny zaisťujúce efektívnu antikoncepciu bez prerušenia počas celej liečby valproátom,
- pacientka rozumela potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnotenia liečby špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnych porúch,
- pacientka rozumela nutnosti kontaktovať svojho lekára hneď, ako začne plánovať tehotenstvo, aby bolo možné pred počatím a pred ukončením používania antikoncepcie zaisťiť včasnú diskusiu a prechod na alternatívne možnosti liečby,
- pacientka rozumela nutnosti okamžite kontaktovať lekára v prípade tehotenstva,
- pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku,
- pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky).

Tieto podmienky sa vzťahujú aj na ženy, ktoré nie sú sexuálne aktívne, ak predpisujúci lekár nemá presvedčivé dôkazy o nemožnosti otehotnenia.

- V prílohe tejto komunikácie nájdete detaily týkajúce sa:
- užívania valproátu u dievčat v detskom veku,
- nutnosti vylúčiť tehotenstvo pred začatím liečby valproátom,
- používania účinnej antikoncepcie,
- každoročného prehodnotenia liečby špecialistom,
- vyplnenia Formuláru na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky (pri nasadení liečby a následne počas liečby, aspoň raz ročne),
- informácií ako postupovať v liečbe valproátom v čase plánovania tehotenstva a počas tehotenstva,
- opatrení vykonaných lekárnikom, ako je poskytnutie Karty pre pacientku.
- Informácie o všetkých liekoch obsahujúcich valproát budú zodpovedajúcim spôsobom aktualizované.

Edukačné materiály

Edukačné materiály – Karta pre pacientku, Informačná príručka pre pacientku, Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky a Príručka pre zdravotníckych pracovníkov, určená pre lekárov predpisujúcich valproát, lekárnikov a iných zdravotníkov podieľajúcich sa na starostlivosti o ženy vo fertilnom veku užívajúce valproát, boli pripravené s cieľom pomôcť zdravotníkom a pacientom zabrániť expozícii valproátu v priebehu tehotenstva a informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov/ich opatrovateľov o rizikách valproátu a podmienkach jeho užívania.

Príručka pre pacientku a Karta pre pacientku má byť poskytnutá všetkým ženám vo fertilnom veku užívajúcim valproát. Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky musí vyplniť lekár pri začatí liečby valproátom a pri pravidelnom každoročnom prehodnocovaní liečby.

Základné informácie

V roku 2014 boli rozšírené varovania a obmedzenia týkajúce sa používania liekov s obsahom valproátu u žien a dievčat s cieľom minimalizovať riziko malformácií a vývojových porúch u detí vystavených valproátu v prenatálnom období. Odborníci na bezpečnosť z Európskej liekovej agentúry a Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) vyhodnotili výsledok týchto opatrení v nadväznosti na obavy, že opatrenia neboli dostatočne účinné pri zvyšovaní povedomia o rizikách valproátu a pri adekvátnom obmedzovaní užívania valproátu v tehotenstve. Výbor PRAC zistil, že tieto obavy sú podložené a zaviedol nové opatrenia.

Tehotenstvo a riziká spojené s užívaním valproátu

Užívanie valproátu, či už samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi, je v závislosti na užitej dávke spojené s rizikom abnormálneho výsledku tehotenstva. Údaje ukazujú, že ak sa valproát užíva na liečbu epilepsie s inými liekmi, riziko abnormálneho výsledku tehotenstva je vyššie ako v prípade, že sa valproát užíva v monoterapii.

- Riziko vrodenných malformácií je približne 10 %, zatiaľ čo štúdie u detí predškolského veku, ktoré boli vystavené valproátu *in utero* ukazujú, že až do 30–40 % má oneskorený raný vývoj, ako napr. oneskorenie vývinu reči a chôdze, nízke intelektuálne schopnosti, nízke jazykové schopnosti a problémy s pamäťou.^{1,2,3,4,5}
- Intelligenčný kvocient (IQ) meraný v štúdiu u 6-ročných detí s anamnézou expozície valproátu *in utero* bol v priemere o 7 až 10 bodov nižší než u detí vystavených iným antiepileptikám.⁶
- Dostupné údaje ukazujú, že deti vystavené valproátu *in utero* majú v porovnaní s bežnou študovanou populáciou zvýšené riziko porúch autistického spektra (približne trojnásobné) a detského autizmu (približne pätnásobné).⁷
- Obmedzené údaje naznačujú, že deti vystavené valproátu *in utero* môžu mať vyššiu pravdepodobnosť rozvoja príznakov poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD).⁸

Všetky edukačné materiály nájdete aj na webových stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk / Bezpečnosť liekov / Edukačné materiály.

Ďalšie informácie o jednotlivých liekoch nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku – www.sukl.sk / vyhľadávanie v databáze registrovaných liekov.

Výzva na podávanie hlásení o nežiaducich účinkoch

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti lieku. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytnú.

Zdravotníckym pracovníkom pripomínáme, aby naďalej hlásili podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s použitím týchto liekov v súlade s národnými požiadavkami na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SR, 825 08 Bratislava 26

Tel.:+421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/ Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Informáciu o nežiaducich účinkoch liekov je možné podľa druhu lieku nahlásiť aj príslušnému držiteľovi registračného rozhodnutia/zástupcovi držiteľa registračného rozhodnutia.

Kontaktné údaje:

Convulex, Convulex CR: Zuzana Humajová G.L. Pharma Slovakia, s.r.o. Stromová 13 831 01 Bratislava e-mail: office@gl-pharma.sk tel.: +421 2 3810 47 48	Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg: PharmDr. Jana Funtaľová sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. Aupark Tower, Einsteinova 24 851 01 Bratislava, Slovenská republika e-mail: bezpecnostliekov@sanofi.com tel.: +421 233 100 100
Orfiril long: RNDr. Dana Ťažká, PhD. Desitin Pharma s.r.o. Trojičné námestie 13 821 06 Bratislava e-mail: desitin@desitin.sk tel.: + 421 2 5556 3810	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg: Mgr. Jana Černáková Teva Pharmaceuticals Slovakia, s. r. o. ROSUM, Bajkalská 19B 821 01 Bratislava e-mail: safety.sk@teva.sk tel.: +421 2 5726 7911
Valproát chrono Sandoz 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním, Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: MUDr. Katarína Špačková, MPH Sandoz d.d. – organizačná zložka Žižkova 22B 811 02 Bratislava e-mail: vigilancia.sk@novartis.com tel.: +421 2 50706111	

Spoločne v mene uvedených držiteľov rozhodnutia o registrácii/zástupcov držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov:

MUDr. Tamara Milly, MBA
Country Medical Head

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Aupark Tower, Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11, Art. No.: CD010224.
2. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
3. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure of antiepileptic drugs in utero. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
5. Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13):229-236.
6. Meador KJ, et al. NEAD study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.
7. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.
8. Cohen MJ et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

Príloha

Podrobnejšie informácie o Programe prevencie tehotenstva

Nasledujúce informácie si treba prečítať v kontexte s informáciami uvedenými v liste vyššie.

Dievčatá v detskom veku

- Valproát sa nemá predpisovať dievčatám v detskom veku ani ženám vo fertilnom veku, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba.
- Predpisujúci lekári sa musia uistiť, že rodičia/opatrovatelia dievčat v detskom veku porozumeli nutnosti kontaktovať špecialistu ihneď, ako sa u dievčaťa užívajúceho valproát vyskytne prvá menštruácia.
- Predpisujúci lekár musí zabezpečiť, aby rodičia/opatrovatelia dievčat, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia, dostali kompletné informácie o rizikách vrodených malformácií a vývojových porúch nervového systému, vrátane rozsahu týchto rizík pre deti vystavené valproátu *in utero*.
- Predpisujúci špecialista musí u pacientok, ktoré menštruujú, každý rok prehodnotiť potrebu liečby valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak je valproát jedinou vhodnou liečbou, je potrebné prediskutovať používanie účinnej antikoncepcie a všetky ďalšie podmienky Programu prevencie tehotenstva. Špecialista má vynaložiť všetko úsilie, aby u dievčaťa zmenil liečbu valproátom na inú alternatívnu liečbu skôr, ako dosiahne dospelosť.

Tehotenský test

Pred začatím liečby valproátom sa musí vylúčiť tehotenstvo. Liečba valproátom sa nesmie u žien vo fertilnom veku začať skôr, ako je zdravotníckym pracovníkom potvrdený negatívny výsledok tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), aby sa vylúčilo neúmyselné užitie počas tehotenstva.

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku, ktorým je predpísaný valproát, musia používať účinnú antikoncepciu bez prerušenia počas celej doby trvania liečby valproátom. Takýmto pacientkam musia byť poskytnuté komplexné informácie o prevencii tehotenstva a poradenstvo v prípade, že pacientka nepoužíva účinnú antikoncepciu. Má sa použiť aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (ideálne forma nezávislá od používateľky, ako napr. intrauterinné teliesko alebo implantát) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. V každom prípade majú byť pri výbere antikoncepčnej metódy zohľadnené individuálne okolnosti a pacientka má byť zapojená do tejto diskusie, aby sa zaistila jej zainteresovanosť a dodržiavanie zvolených opatrení. Pacientka musí dodržiavať pokyny o používaní účinnej antikoncepcie aj v prípade amenorey.

Každoročné prehodnotenie liečby špecialistom

Špecialista má aspoň raz za rok prehodnotiť, či je pre danú pacientku valproát najvhodnejšou liečbou. Špecialista má s pacientkou prediskutovať *Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky* na začiatku liečby a počas každoročného prehodnotenia liečby a uistiť sa, že pacientka porozumela obsahu.

Plánovanie tehotenstva

Ak žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie musí znovu prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na zmenu liečby na inú vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a pred vysadením antikoncepcie. Ak zmena liečby nie je možná, pacientka má dostať informácie o rizikách liečby valproátom pre nenarodené dieťa, aby sa mohla informovane rozhodnúť o plánovaní rodiny.

Ak pacientka s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou bipolárnej poruchy, liečba valproátom má byť ukončená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou ešte pred počatím a vysadením antikoncepcie.

V prípade tehotenstva

Valproát je ako liečba bipolárnej poruchy v priebehu tehotenstva kontraindikovaný. Valproát je na liečbu epilepsie v tehotenstve kontraindikovaný s výnimkou situácie, keď nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba.

Ak pacientka otehotnie počas užívania valproátu, musí byť okamžite odoslaná ku špecialistovi, ktorý liečbu valproátom prehodnotí a zváži alternatívne možnosti liečby. V priebehu tehotenstva môžu byť tonicko-klonické kŕče a status epilepticus s hypoxiou matky spojené s výrazným rizikom úmrtia matky a nenarodeného dieťaťa.

Ak aj napriek známym rizikám spojeným s užívaním valproátu v tehotenstve a po starostlivom zvážení alternatívnej liečby musí vo výnimočných prípadoch tehotná pacientka užívať pri liečbe epilepsie valproát: predpíšte najnižšiu účinnú dávku a dennú dávku valproátu rozdeľte do niekoľkých malých dávok užívaných v priebehu dňa. Použitie liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním môže byť vhodnejšie ako iné liekové formy, aby sa zabránilo vysokým vrcholovým plazmatickým koncentráciám.

Všetky tehotné pacientky exponované valproátu počas tehotenstva a ich partneri majú byť odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v oblasti vývojových porúch, ktorý stav vyhodnotí a poskytne odporúčanie týkajúce sa expozície v priebehu tehotenstva. Je nutné začať špecializované prenatálne sledovanie s cieľom detegovať možné poškodenia neurálnej trubice alebo iné malformácie. Podávanie kyseliny listovej pred tehotenstvom môže znížiť riziko poškodení neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť u všetkých tehotenstiev. Dostupné dôkazy však nenaznačujú, že užívanie kyseliny listovej je prevenciou výskytu vrodených porúch alebo malformácií spôsobených valproátom.

Lekárnici musia zabezpečiť, že:

- pri každom výdaji valproátu pacientky dostanú Kartú pre pacientku a že rozumejú jej obsahu,
- boli zdôraznené bezpečnostné informácie, vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu,
- pacientky boli poučené, aby v prípade plánovania tehotenstva alebo podozrenia, že sú tehotné, liečbu valproátom neprerušili, ale aby ihneď kontaktovali svojho lekára,
- valproát je vydaný v pôvodnom balení s upozornením na vonkajšom obale.

Dátum schválenia: 5. 10. 2018