



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 marca 2018 r.
EMA/145600/2018

Zatwierdzono nowe działania w celu uniknięcia narażenia na działanie kwasu walproinowego w okresie ciąży

Przedstawiciele państw członkowskich uzgodnili nowe ograniczenia stosowania i program zapobiegania ciąży

Grupa koordynacyjna ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures-Human- CMDh¹) zatwierdziła nowe działania w celu uniknięcia narażenia płodów na działanie leków zawierających kwas walproinowy i jego pochodne, ponieważ u dzieci wystawionych w życiu płodowym na ich działanie występuje wysokie ryzyko wad wrodzonych i problemów rozwojowych.

Leki zawierające kwas walproinowy i jego pochodne zostały dopuszczone do obrotu na szczeblu krajowym państw UE we wskazaniu: leczenie padaczki, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz w niektórych krajach - zapobiegania migrenom. Nowe działania obejmują zakaz stosowania tej grupy leków w terapii migreny i choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie ciąży, a także w leczeniu padaczki, jeżeli dostępna jest inna skuteczna forma leczenia.

Co więcej, leków tych nie wolno stosować u kobiet i dziewcząt mogących zajść w ciążę, jeżeli nie zostały spełnione warunki nowego programu zapobiegania ciąży. Program ma na celu pełne uświadomienie pacjentkom ryzyka związanego z ciążą oraz konieczności jej uniknięcia.

Wizualne ostrzeżenie na temat ryzyka związanego z ciążą (w postaci ramki tekstowej wraz z innymi możliwymi elementami, takimi jak symbol ostrzegawczy) muszą również zostać umieszczone na opakowaniu leków oraz dołączone do kart ostrzegawczych pacjenta zawartych w pudełku i dostarczanych za każdym razem, kiedy lek jest wydawany.

Grupa CMDh zgodziła się z opinią odpowiedzialnego za badania i opracowanie nowych rekomendacji Komitetu Europejskiej Agencji Leków (EMA) ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC), że pomimo [wcześniejszych zaleceń](#) mających na celu lepsze uświadamianie pacjentów na temat ryzyka związanego z tymi lekami, kobiety nadal nie otrzymywały właściwych informacji w odpowiednim czasie. Nowe działania zatwierdzone przez grupę CMDh wzmacniają zatem wcześniejsze obostrzenia odnoszące się do stosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz informowania kobiet o zagrożeniach.

¹ Grupa CMDh stanowi organ regulacyjny ds. produktów leczniczych, reprezentujący państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE), Islandię, Liechtenstein i Norwegię.



Firmy wprowadzające te leki na rynek są również zobowiązane do przeprowadzenia dodatkowych badań na temat charakteru i zakresu tych zagrożeń, a także do monitorowania użycia kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz związanych z nim odległych skutków leków stosowanych w czasie ciąży.

Ponieważ stanowisko grupy CMDh zostało zatwierdzone większością głosów, zostanie ono przesłane do Komisji Europejskiej, która to podejmie ostateczną, prawnie wiążącą decyzję obowiązującą na terenie całej UE.

Informacje dla pacjentów i pracowników ochrony zdrowia

- Leki zawierające kwas walproinowy i jego pochodne dostępne są od wielu lat w krajach UE w celu leczenia padaczki, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz – w niektórych krajach – migreny. Znany jest fakt, że przyjmowane w okresie ciąży, leki te mogą spowodować wady wrodzone u dziecka i zaburzenia rozwoju po narodzinach.
- Istniejące dowody wskazują na to, że informacje te nadal nie docierają do pacjentów, choć wcześniej zostały już podjęte kroki w celu lepszego uświadamiania kobiet na temat tych zagrożeń oraz zniechęcania do stosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych u dziewcząt i kobiet, chyba że nie istnieje żadna alternatywa terapeutyczna.
- Leki zawierające kwas walproinowy i jego pochodne są zatem przeciwwskazane, t.j. nie wolno ich stosować u kobiet i dziewcząt mogących zajść w ciążę, chyba że zostały spełnione warunki specjalnego **programu zapobiegania ciąży**. Obejmują one:
 - ocenę potencjału każdej pacjentki do zajścia w ciążę,
 - *testy ciążowe* przed oraz w trakcie leczenia w miarę potrzeb,
 - *doradztwo* w zakresie zagrożeń związanych z leczeniem za pomocą leków zawierających kwas walproinowy i jego pochodne oraz potrzeby stosowania *skutecznej antykoncepcji* w trakcie leczenia,
 - co najmniej raz w roku - *kontrolę postępów leczenia* przez specjalistę,
 - wprowadzenie nowego *formularza potwierdzającego zapoznanie się z zagrożeniami*, wypełnianego wspólnie przez pacjentów i lekarzy przy okazji rocznej kontroli w celu zapewnienia, że odpowiednie porady zostały udzielone i zrozumiane.
- Jak wcześniej, leczenie za pomocą kwasu walproinowego nie powinno być rozpoczęte, chyba że istniejące alternatywy są nieodpowiednie. Dotyczy to także młodych dziewcząt przed okresem dojrzewania.
- Stosowanie kwasu walproinowego i jego pochodnych jest przeciwwskazane w **okresie ciąży**. Dla kobiet planujących ciążę należy wyznaczyć alternatywną formę leczenia przy współpracy ze specjalistą; jednakże, możliwe jest istnienie niewielkiej liczby kobiet cierpiących na padaczkę, dla których brak jest alternatywnych metod leczenia i które powinny otrzymać odpowiednie wsparcie i porady.
- Wprowadzone zostaną zmiany w **informacjach o poszczególnych produktach** (ulotki dla pacjentów dołączane do opakowań oraz charakterystyki produktu leczniczego- ChPL dla pracowników ochrony zdrowia) tak, aby odzwierciedlały nowe warunki. Zmianie ulegną również opakowania produktów, które będą zawierać **wizualne ostrzeżenia** w postaci ramki tekstowej, której mogą towarzyszyć inne elementy, np. symbole. Organy zajmujące się lekami w

poszczególnych państwach będą odpowiedzialne za zatwierdzenie odpowiednich dla ich kraju szczegółów wizualnego ostrzeżenia.

- **Materiały edukacyjne** w formie poradników dla pacjentów i lekarzy zostaną również poddane aktualizacji, aby odzwierciedlały obecną sytuację i dostarczały porad odpowiednich do wieku pacjenta. Ponadto do opakowań zostaną dołączone **karty ostrzegawcze dla pacjenta**, które farmaceuci będą mogli omówić z pacjentem przy okazji wydawania leku.
- Istotne jest, aby pacjenci omawiali wszelkie problemy związane ze stosowanymi przez nich lekami z odpowiednimi pracownikami ochrony zdrowia. **Kobiety i dziewczęta, którym przepisano kwas walproinowy lub jego pochodne, nie powinny zaprzestać jego stosowania bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ tego rodzaju postępowanie może zaszkodzić pacjentkom lub ich nienarodzonym dzieciom.**
- Pracownicy ochrony zdrowia otrzymają dalsze informacje na poziomie krajowym w odpowiednim czasie po wdrożeniu zaleceń.

Firmy wprowadzające na rynek kwas walproinowy i jego pochodne są zobowiązane do przeprowadzenia **dotatkowych badań** w celu określenia charakteru i zakresu wywoływanych przez leki zagrożeń, a także monitorowania użycia kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz związanych z nimi odległych skutków będących konsekwencją podawania leku w ciąży. Badania te obejmować będą ankiety przeprowadzane wśród pracowników ochrony zdrowia i pacjentów w celu oceny zasięgu i skuteczności nowych działań, a także wykorzystanie danych z istniejących rejestrów do dalszego scharakteryzowania wad wrodzonych znanych jako płodowy zespół leków przeciwpadaczkowych u dzieci, których matki stosowały kwas walproinowy oraz porównania z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Dotyczy to również retrospektywnej analizy mającej na celu przyjrzenie się związkom pomiędzy wystawieniem na działanie kwasu walproinowego u mężczyzny a ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych, w tym autyzmu, u potomstwa. Kolejny element stanowią badania obserwacyjne prowadzone w celu oceny i identyfikacji najlepszych metod zaprzestania i zmiany leczenia kwasem walproinowym na inny lek.

Ponadto wszystkie firmy wprowadzające do obrotu tego typu leki będą musiały wdrożyć **plan zarządzania ryzykiem**, szczegółowo opisujący działania podjęte w celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania leku.

Uzasadnienie zaleceń

Działania oparte zostały na przeglądzie dostępnych dowodów naukowych, w tym badań dotyczących stosowania leków oraz klinicznych i laboratoryjnych dowodów na skutki działania niniejszych leków. W toku przeglądu, PRAC przeprowadził również liczne konsultacje z pracownikami ochrony zdrowia i pacjentami, w tym kobietami i ich dziećmi, które w trakcie trwania ciąży wystawione były na działanie kwasu walproinowego i jego pochodnych. Przybrały one formę pisemnych wypowiedzi, spotkań z ekspertami, spotkań z interesariuszami (w tym pracownikami ochrony zdrowia, organizacjami pacjentów, pacjentami i ich rodzinami) oraz [wysłuchania publicznego](#).

Więcej informacji o leku

Leki zawierające kwas walproinowy lub jego pochodne są stosowane w leczeniu padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej. W niektórych krajach członkowskich UE są one również dopuszczone do stosowania w celu zapobiegania migrenowym bólowi głowy.

Substancją czynną tych leków może być kwas walproinowy, walproinian magnezu, walproinian sodu, walproinian potasowy lub walpromid.

Walproiniany zostały dopuszczone do użytku w ramach procedur obowiązujących we wszystkich Krajach Członkowskich UE oraz Norwegii i Islandii. Sprzedawane są one pod kilkoma nazwami, w tym: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamid, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine LP, Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro i Valprolek.

Dodatkowe informacje na temat procedury

Przegląd leków zawierających kwas walproinowy i jego pochodne został zainicjowany 9 marca 2017 r. na wniosek francuskiego organu kontroli leków – ANSM, zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Jako pierwszy ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał odpowiednie zalecenia. Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanych – dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), która zajęła stanowisko w tej sprawie w dniu 21 marca 2018r. Grupa CMDh jest organem reprezentującym Państwa Członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest odpowiedzialna za zapewnienie ujednoczonych norm bezpieczeństwa dla leków dopuszczonych do obrotu w procedurach krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko grupy CMDh zostało przyjęte większością głosów, zostanie ono przesłane do Komisji Europejskiej, która to podejmie prawnie wiążącą decyzję obowiązującą na całym terenie UE.