

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Valproát: nová omezení při užívání valproátu, uvedení Programu prevence početí.

31. 10. 2018

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,
vážená paní magistro, vážený pane magistře,

tento dopis Vám zasíláme v souladu s požadavky Evropské lékové agentury (EMA) a ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) za účelem poskytnutí informací o důležitých **nových kontraindikacích, zesílených upozorněních a opatřeních týkajících se prevence expozice valproátu během těhotenství.**

Shrnutí

- **Valproát by měl být podáván dospívajícím dívkám a ženám v plodném věku pouze v případě, pokud jiná léčba není účinná nebo ji pacientka netoleruje.**
- **U dětí vystavených v průběhu prenatálního vývoje valproátu je vysoké riziko vzniku závažných vývojových poruch (až 30–40 % případů) a vrozených malformací (přibližně v 10% případů).**
- **V těhotenství a u žen v plodném věku jsou platné nové kontraindikace:**
 - **Při léčbě epilepsie:**
 - » **valproát je kontraindikován v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba.**
 - » **valproát je kontraindikován u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí.**
 - **Při léčbě bipolární poruchy a migrény:**
 - » **valproát je kontraindikován v období těhotenství.**
 - » **valproát je kontraindikován u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí.**
- **U žen ve fertilním věku, které již valproát užívají, může být v souvislosti s naplněním podmínek Programu prevence početí (popsán níže) nezbytné léčbu přehodnotit.**

Hlavní body programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

- v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou a jejího zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením k minimalizaci rizika.
- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění.
- pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.
- pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a v průběhu léčby, podle potřeby.
- pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a je schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podsekcí Antikoncepce tohoto varování v rámečku) bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi v léčbě epilepsie nebo bipolární poruchy <nebo> <migrény>.
- pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před početím a přerušением kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba neprodleně se poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacienta.
- pacientka potvrdila, že rozumí riziku a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (Roční formulář potvrzující poučení o riziku).

Tyto podmínky se týkají také žen, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud lékař nemá přesvědčivé důkazy o nemožnosti otěhotnění.

V příloze tohoto dopisu naleznete detaily týkající se následujících témat:

- užívání valproátu u dospívajících dívek,
- nutnost vyloučit těhotenství před zahájením léčby valproátem,
- používání účinné antikoncepce,
- každoroční přehodnocení léčby u specialisty,
- použití Roční formulář potvrzující poučení o riziku (při zahájení léčby a následně při pravidelných kontrolách léčby, alespoň jednou za rok),
- jak postupovat v léčbě valproátem během plánování těhotenství a během těhotenství,
- opatření prováděná farmaceutem, jako je vydání Karty pro pacientky.

Informace o přípravku všech přípravků obsahujících valproát budou odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Je doporučeno zařadit těhotné ženy užívající valproát do národních registrů těhotenství s antiepileptiky nebo podobného sběru dat.

Edukační materiály

Za účelem pomoci zdravotníkům a jejich pacientkám předcházet vystavení působení valproátu v těhotenství, byla vytvořena Karta pro pacientky, Informační příručka pro pacientky, Roční formulář potvrzující poučení o riziku, Příručka pro zdravotnické pracovníky, která je určena pro lékaře předepisující valproát, lékárníky a další poskytovatele zdravotní péče, kteří pečují o ženy v plodném věku, užívající valproát, aby odborníci ve zdravotnictví a pacienti včetně jejich pečovateli, byli dostatečně informováni o rizicích spojených s užíváním valproátu a o podmínkách jeho užívání.

Informační příručka pro pacientky a Karta pro pacientky by měly být poskytnuty všem ženám v plodném věku, které užívají valproát. Roční formulář potvrzující poučení o riziku musí být vyplněn lékařem při zahájení léčby valproátem a při pravidelném každoročním přehodnocení léčby.

Základní informace

V roce 2014 byla zesílena varování a omezení týkající se podávání léků obsahujících valproát ženám a dívkám za účelem minimalizovat riziko malformací a vývojových vad u dětí vystavených působení valproátu v prenatálním období. Odborníci na bezpečnost z Evropské lékové agentury, Výbor pro posuzování rizik v oblasti farmakovigilance (PRAC), nyní z důvodu reálných obav, že tato opatření nejsou dostatečně účinná ve zvýšení povědomí o rizicích valproátu a v odpovídajícím snížení míry užívání valproátu během těhotenství, znovu přezkoumali dopad těchto opatření. Výbor PRAC zjistil, že tyto obavy jsou opodstatněné, a proto zavedl nová opatření.

Rizika spojená s abnormálním průběhem těhotenství

Užívání valproátu ať už samostatně nebo v kombinaci s jinými léky je v závislosti na užívané dávce spojeno s rizikem abnormálního průběhu těhotenství. Dostupná data naznačují, že užívání valproátu k léčbě epilepsie v kombinaci s jinými léky má vyšší riziko abnormálního průběhu těhotenství a poškození narozeného dítěte než při užívání valproátu v monoterapii.

- Riziko vrozených malformací je přibližně 10%, zatímco studie prováděné u dětí předškolního věku, které byly exponovány in utero působení valproátu ukazují, že až u 30–40% těchto dětí došlo k opoždění časného vývoje jako opoždění řeči a chůze, snížení intelektuálních schopností, nedostatečné jazykové schopnosti a problémy s pamětí.^{1, 2, 3, 4, 5}
- Intelligenční kvocient (IQ), měřený ve studii u šestiletých dětí jejichž matky užívaly během těhotenství valproát, byl v průměru o 7–10 bodů nižší než u dětí vystavených jiným antiepileptikům.⁶
- Dostupná data ukazují, že děti vystavené účinkům valproátu v prenatálním období mají vyšší riziko rozvoje poruch autistického spektra (asi 3x) a autismu dětského věku (přibližně 5x) ve srovnání s běžnou studovanou populací.⁷
- existují také omezená data, která naznačují, že u dětí intrauterinně vystavených valproátu je pravděpodobnější výskyt příznaků poruch pozornosti a hyperaktivity (ADHD).⁸

Hlášení nežádoucích účinků

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Máte-li nějaké otázky nebo požadujete-li další informace, použijte prosím následující kontakt:

Společnost	Produkt	E-mail	Tel. číslo	Fax
sanofi-aventis, s.r.o.	DEPAKINE 400MG/ML INJ PSO LQF DEPAKINE 5MG/100ML SIR 150 ML DEPAKINE CHRONO 300mg SÉCABLE TBL RTD DEPAKINE CHRONO 500mg SÉCABLE TBL RTD	cz-info@sanofi.com	+420 233 086 111	+ 420 233 086 222
Sandoz s.r.o.	VALPROAT CHRONO SANDOZ 300 MG VALPROAT CHRONO SANDOZ 500 MG	office.cz@sandoz.com	+420 225 775 111	+420 225 775 222
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.	VALPROAT-RATIOPHARM CHRONO 300 MG VALPROAT-RATIOPHARM CHRONO 500 MG	vois@teva.cz	+420 251 007 111	-
G.L.Pharma Czechia s.r.o.	CONVULEX 300 mg/ml perorální roztok CONVULEX 50 mg/ml sirup CONVULEX 150 enterosolventní měkké tobolky CONVULEX 300 enterosolventní měkké tobolky CONVULEX 500 enterosolventní měkké tobolky CONVULEX CR 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním CONVULEX CR 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním	info@gl-pharma.cz	+420 222 318 377	-
Desitin Pharma spol. s r.o.	Orfiril 100 mg/ml injekční roztok Orfiril 150 mg enterosolventní tablety Orfiril 300 mg enterosolventní tablety Orfiril 600 mg enterosolventní tablety Orfiril long 150 mg tvrdé tobolky Orfiril long 300 mg tvrdé tobolky Orfiril long 500 mg potahované minitabulety s prodlouženým uvolňováním v sáčku Orfiril long 1000 mg potahované minitabulety s prodlouženým uvolňováním v sáčku	desitin@desitin.cz	+ 420 222 245 375	+ 420 222 240 384

Děkujeme za spolupráci.

S pozdravem,
držitelé rozhodnutí o registraci.

Příloha

Další informace o Programu prevence početí

Následující informace by měly být chápány v kontextu s podmínkami programu prevence početí, které jsou popsány výše.

Dospívající dívky

- Valproát by neměl být podáván dospívajícím dívkám a ženám v plodném věku, pokud existuje jiná vhodná alternativní léčba.
- Lékař předepisující valproát musí zajistit, že rodiče/opatrovníci dospívající dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky, užívající valproát, nastane menarché.
- Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/opatrovníkům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, včetně závažnosti těchto rizik u dětí exponovaných *valproátu in utero*.
- U pacientek, u nichž nastalo menarché, musí předepisující specialista každoročně přehodnocovat potřebu léčby valproátem a zvažovat alternativní léčebné možnosti. Pokud je valproát jedinou vhodnou léčbou, je třeba prodiskutovat potřebu použití účinné antikoncepce a všechny další podmínky programu prevence početí. Specialista musí vynaložit veškeré úsilí, aby převedl dívku na alternativní léčbu před dosažením její dospělosti.

Těhotenský test

Před zahájením léčby valproátem musí být vyloučeno těhotenství. Léčba valproátem nesmí být zahájena u žen, které by mohly otěhotnět, bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plazmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslnému použití v těhotenství.

Antikoncepce

Ženy, které by mohly otěhotnět, a kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem. Těmto pacientkám musí být poskytnuty veškeré informace o prevenci početí a doporučeno poradenství, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživateli, jako je nitroděložní tělísko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru kontracepční metody posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

Specialista má alespoň jednou ročně zhodnotit, jestli je valproát pro pacientku nejvhodnější léčbou. Specialista má s pacientkou prodiskutovat Roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a během každoročního přehodnocení a zaručit, že pacientka rozumí jeho obsahu.

Plánování těhotenství

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před počatím a před přerušáním používání antikoncepce. Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Pokud žena s <bipolární poruchou> <a> <migrénou> plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou <bipolární poruchy> <migrény> a léčba valproátem má být přerušena a podle potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před počatím a před přerušáním používání antikoncepce.

V případě těhotenství

Valproát užívaný k léčbě bipolární poruchy a jako profylaxe záchvatů migrény je během těhotenství kontraindikován. Valproát užívaný k léčbě epilepsie je během těhotenství kontraindikován, pokud existuje jiná vhodná léčba.

Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí okamžitě kontaktovat specialistu, aby přehodnotil léčbu valproátem a zvážil alternativní možnosti léčby. Během těhotenství mohou tonicko-klonické křeče a status epilepticus s hypoxií matky představovat významné riziko pro úmrtí matky i nenarozeného dítěte.

Pokud i přes známá rizika podávání valporátu v těhotenství a po pečlivém zvážení alternativní léčby musí ve výjimečných případech těhotná žena užívat valproát na léčbu epilepsie, doporučuje se:

- užívat nejnižší účinnou dávku a denní dávku valporátu rozdělit do několika nízkých dávek a ty užívat v průběhu dne. Pokud je to možné, je vhodné užívat valproát ve formě přípravků s prodlouženým uvolňováním, aby se předešlo vysokým vrcholovým hodnotám plazmatických koncentrací.
- Všechny pacientky, které jsou během těhotenství vystaveny působení valporátu a jejich partneři by měli navštívit specialistu, který se zabývá vývojovými vadami z důvodu hodnocení a doporučení týkajících se exponovaného těhotenství. Zároveň by měl být prováděn speciální prenatální monitoring, aby byly detekovány možné defekty neurální trubice nebo jiné malformace. Podávání folátů před otěhotněním může snížit riziko defektů neurální trubice, které se mohou objevit u jakéhokoliv těhotenství. Nicméně prevenci vrozených vad a malformací v souvislosti s užíváním valporátu v těhotenství nelze zaručit.

Lékárník musí zajistit, že:

- Při každém výdeji valproátu je pacientce poskytnuta Karta pro pacientky a že pacientka rozumí jejímu obsahu.
- byly zdůrazněny bezpečnostní informace, včetně nutnosti používat účinnou antikoncepci.
- pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování nebo podezření na těhotenství nepřerušovaly léčbu valproátem, ale okamžitě kontaktovaly specialistu.
- valproát je vydáván pouze v originálním obalu s varováním na vnějším obalu.

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 M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246