

10. 12. 2018

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Valproat ▼: nove omejitve uporabe in vzpostavitev programa za preprečevanje nosečnosti

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), bi vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet z zdravili oz. začasnih dovoljenj za vnos zdravil, ki vsebujejo valproat, radi seznanili **s pomembnimi novimi kontraindikacijami ter s poostrenimi opozorili in ukrepi za preprečevanje izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo.**

Povzetek

- **Valproata se ne sme uporabljati pri deklicah in ženskah v rodni dobi, razen če druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenese.**
- **Otroci, *in utero* izpostavljeni valproatu, imajo veliko tveganje za resne razvojne motnje (v 30 do 40 % primerov) in prirojene malformacije (v približno 10 % primerov).**
- **Med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi veljajo nove kontraindikacije:**
 - **Pri zdravljenju epilepsije:**
 - **Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran, razen če ni nobenega drugega primernega zdravila.**
 - **Pri ženskah v rodni dobi je valproat kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (opisani v nadaljevanju).**
 - **Pri zdravljenju bipolarnе motnje:**
 - **Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran.**
 - **Pri ženskah v rodni dobi je valproat kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (opisani v nadaljevanju).**
- **Pri ženskah v rodni dobi, ki se trenutno zdravijo z valproatom, bo morda treba ponovno oceniti, če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (opisani v nadaljevanju).**

Ključni elementi programa za preprečevanje nosečnosti:

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da:

- v vsakem primeru oceni individualne okoliščine bolnice, se z bolnico pogovori in tako zagotovi njeno zavzetost za zdravljenje, se pogovori o možnostih zdravljenja in poskrbi, da bolnica razume tveganja in ukrepe, potrebne za zmanjšanje teh tveganj.
- pri vseh bolnicah oceni možnost nosečnosti.
- bolnica razume in potrdi poznavanje tveganj za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, vključno z razsežnostjo teh tveganj za otroke, izpostavljene valproatu *in utero*.
- bolnica razume, da je treba pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem opraviti test nosečnosti.
- bolnici svetuje o kontracepciji in da je bolnica zmožna upoštevati potrebo po neprekinjeni uporabi učinkovite kontracepcije tekom celotnega zdravljenja z valproatom.
- bolnica razume potrebo po rednem ponovnem ovrednotenju zdravljenja (vsaj enkrat na leto), ki ga opravi specialist z izkušnjami na področju vodenja epilepsije ali bipolarni motnje.
- bolnica razume, da se mora čimprej posvetovati z zdravnikom, če načrtuje nosečnost, ter tako zagotovi pravočasen pogovor in prehod na druge možnosti zdravljenja, preden zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo.
- bolnica razume, da se mora v primeru nosečnosti nujno posvetovati z zdravnikom.
- bolnica prejme *Vodnik za bolnice*.
- bolnica potrdi, da razume tveganja in potrebne previdnostne ukrepe v zvezi z uporabo valproata (*Letni obrazec o seznanitvi s tveganji*).

Ti pogoji veljajo tudi za ženske, ki niso spolno aktivne, razen če zdravnik, ki predpiše zdravilo na podlagi prepričljivih razlogov oceni, da tveganja za nosečnost pri bolnici ni.

Priloga temu pismu vsebuje podrobnejša navodila o naslednjih temah:

- uporaba valproata pri deklicah,
- potreba po izključitvi nosečnosti pred uvedbo zdravljenja z valproatom,
- uporaba učinkovite kontracepcije,
- letno specialistično ovrednotenje zdravljenja,
- uporaba letnega obrazca o seznanitvi s tveganji (ob uvedbi zdravljenja in ob ponovnih ovrednotenjih zdravljenja, vsaj enkrat na leto),
- ravnanje glede zdravljenja z valproatom med načrtovanjem nosečnosti in med nosečnostjo,
- specifični ukrepi, za katere mora poskrbeti farmacevt, kot je na primer izročitev opozorilne kartice bolnici.

Informacije o zdravilu bodo ustrezno posodobljene za vsa zdravila, ki vsebujejo valproat.

Izobraževalna gradiva

Zdravstvenim delavcem in bolnicam bodo kot pomoč pri izogibanju izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo na voljo *Opozorilna kartica za bolnico*, *Vodnik za bolnice*, *Letni obrazec o seznanitvi s tveganji* ter *Vodnik za zdravstvene delavce*, ki so vključeni v oskrbo žensk v rodni dobi, ki se zdravijo z valproatom. Ta gradiva so namenjena ozaveščanju zdravstvenih delavcev in bolnic oziroma njihovih skrbnikov o tveganjih pri zdravljenju z valproatom in pogojih njegove uporabe.

Vodnik za bolnice in Opozorilno kartico za bolnico je treba izročiti vsaki deklici ali ženski v rodni dobi, ki se zdravi z valproatom. Letni obrazec o seznanitvi s tveganji morajo specialisti uporabiti ob uvedbi zdravljenja z valproatom in ob vsakem letnem ponovnem ovrednotenju zdravljenja z valproatom.

Dodatne informacije

Leta 2014 so se opozorila in omejitve za uporabo zdravil z valproatom pri ženskah in deklicah poostrile, da bi čim bolj zmanjšali tveganje za napake in razvojne težave pri otrocih, ki so bili pred rojstvom izpostavljeni valproatu.

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), je sedaj opravil ponovni pregled vpliva teh ukrepov, zaradi pomislekov, da že vzpostavljeni ukrepi niso dovolj učinkovito izboljšali ozaveščenosti o tveganjih in niso ustrezno zmanjšali uporabe valproata med nosečnostjo. Odbor PRAC je ugotovil, da so ti pomisleki utemeljeni, in je zato uvedel nove ukrepe.

Tveganje za nenormalne izide nosečnosti

Valproat je povezan s tveganjem za nenormalne izide nosečnosti; tveganje je povezano z odmerkom in obstaja tako med samostojnim zdravljenjem (monoterapijo) z valproatom kot tudi pri zdravljenju v kombinaciji z drugimi zdravili (politerapiji). Podatki kažejo, da je v primeru uporabe valproata za zdravljenje epilepsije v kombinaciji z drugimi zdravili tveganje za nenormalne izide nosečnosti večje, kot če je valproat uporabljen v monoterapiji.

- Tveganje za prirojene malformacije je približno 10-odstotno; študije pri predšolskih otrocih, *in utero* izpostavljenih valproatu, pa so pri 30-40 % pokazale zapoznel zgodnji razvoj sposobnosti, kot sta govor in hoja, slabše intelektualne in jezikovne sposobnosti ter težave s spominom.^{1,2,3,4,5}
- Inteligenčni kvocient (IQ), izmerjen v študiji 6-letnih otrok, *in utero* izpostavljenih valproatu, je bil v povprečju za 7 do 10 točk nižji kot pri otrocih, izpostavljenih drugim antiepileptikom.⁶
- Dostopni podatki kažejo, da imajo otroci, *in utero* izpostavljeni valproatu, večje tveganje za motnje avtističnega spektra (približno trikratno) in avtizem v otroštvu (približno petkratno) v primerjavi s splošno proučevano populacijo.⁷
- Maloštevilni podatki kažejo, da imajo lahko otroci, *in utero* izpostavljeni valproatu, večjo verjetnost za pojav simptomov motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo (ADHD).⁸

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zadevnimi zdravili poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

▼ Za ta zdravila se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njihovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravil.

Kontaktne podatke družb

Če imate kakršnakoli vprašanja ali potrebujete dodatne informacije, vas prosimo, da se obrnete na:

Imetnik DzP oz. začasnega dovoljenja za vnos zdravila	Ime zdravila	e-pošta	Telefon
Sanofi-aventis d.o.o.	Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem Depakine 300 mg/ml peroralna raztopina	Pharmacovigilance.slovenia@sanofi.com	01 560 48 00
Kemofarmacija d.d.	Depakine 400mg/4ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	farmakovigilanca@kemofarmacija.si	01 470 98 23
Sanolabor d.d.	Depakine I.V. 400mg/4ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	info@sanolabor.si	01 5854211

S spoštovanjem,

Danijela Veselinović, mag. farm.

Odgovorna oseba za
farmakovigilanco

sanofi-aventis d.o.o.

Mojca Tomažič, mag.farm.

Odgovorna oseba za
farmakovigilanco

Kemofarmacija d.d.

Albina Zalar, mag. farm.

Vodja regulative in upravljanja
kakovosti

Sanolabor d.d.

Priloga

Dodatne podrobnosti o programu preprečevanja nosečnosti

Naslednje informacije preberite skupaj s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti, opisanimi v neposrednem obvestilu za zdravstvene delavce.

Deklice

- Valproata se ne sme predpisovati deklicam ali ženskam v rodni dobi, razen če ni na voljo nobenega drugega primernega zdravila.
- Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da starši/skrbniki deklic razumejo, da se morajo posvetovati s specialistom, ko deklica, ki se zdravi z valproatom, dobi menarho.
- Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da so starši/skrbniki deklice, ki je dobila menarho, izčrpno seznanjeni s tveganji za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, vključno z razsežnostjo teh tveganj za otroke, izpostavljene valproatu *in utero*.
- Pri bolnicah, ki so že imele menarho, mora specialist, ki je predpisal zdravilo, vsako leto znova ovrednotiti potrebo po zdravljenju z valproatom in presoditi o možnostih drugega primernega zdravljenja. Če je valproat edino primerno zdravilo, se je treba pogovoriti o potrebi po uporabi učinkovite kontracepcije in o vseh drugih pogojih programa za preprečevanje nosečnosti. Specialist si mora prizadevati, da bi deklice prešle na drugo zdravilo, preden dosežejo odraslo dobo.

Test nosečnosti

Pred začetkom zdravljenja z valproatom je treba izključiti nosečnost. Zdravljenje z valproatom se pri ženskah v rodni dobi sme uvesti le v primeru negativnega izvida testa nosečnosti (plazemski test nosečnosti), ki ga potrdi zdravnik. Namen tega je izključiti nenamerno uporabo valproata med nosečnostjo.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki se zdravijo z valproatom, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo neprekinjeno med celotnim trajanjem zdravljenja. Tem bolnicam je treba zagotoviti izčrpne informacije o preprečevanju nosečnosti. Če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, jih je treba napotiti na svetovanje o kontracepciji. Uporabljati morajo vsaj en učinkovit način kontracepcije (po možnosti način, ki ni odvisen od uporabnice, na primer maternični vložek ali vsadek), ali dva komplementarna načina kontracepcije, vključno s pregradnim načinom. Pri izbiri načina kontracepcije je treba v vsakem primeru oceniti individualne okoliščine in se z bolnico pogovoriti, da se zagotovi njena zavzetost in sodelovanje pri izbranem načinu/izbranih načinih kontracepcije. Bolnica mora upoštevati vse nasvete glede učinkovite kontracepcije, tudi če ima amenorejo.

Letna specialistična ovrednotenja zdravljenja

Specialist mora vsaj enkrat na leto ponovno ovrednotiti, ali je valproat najprimernejše zdravilo za bolnico. Specialist mora izpolniti in se z bolnico pogovoriti o *Letnem obrazcu o seznanitvi s tveganji*, tako ob uvedbi zdravila kot ob vsakem letnem ovrednotenju zdravljenja. Poskrbeti mora, da bolnica razume vsebino dokumenta.

Načrtovanje nosečnosti

Če bolnica, ki se zdravi z valproatom zaradi epilepsije, načrtuje nosečnost, mora specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije, ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in presoditi o možnostih drugačnega zdravljenja. Na vsak način si je treba prizadevati, da bolnica preide na ustrezno drugo zdravilo, preden zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo. Če zamenjava ni mogoča, mora biti ženska deležna dodatnega svetovanja glede tveganj pri zdravljenju z valproatom za nerojenega otroka kot pomoč pri sprejetju njene preišljene odločitve glede načrtovanja družine.

Če ženska prejema valproat zaradi bipolarnе motnje in namerava zanositi, se mora posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje. Zdravljenje z valproatom je treba prenehati in, če je treba, preiti na drugo zdravilo, preden ženska zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo.

V primeru nosečnosti

Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran za zdravljenje bipolarnе motnje. Valproat kot zdravilo za epilepsijo je med nosečnostjo kontraindiciran, razen če ni nobenega drugega primernega zdravila.

Če ženska, ki uporablja valproat, zanosi, jo je treba nemudoma napotiti k specialistu, da ponovno ovrednoti zdravljenje z valproatom in presodi o drugih možnostih zdravljenja. Med nosečnostjo lahko tonično-klonični napadi in *status epilepticus* s hipoksijo pomenijo posebno nevarnost za smrt matere in nerojenega otroka.

Če mora nosečnica v izrednih primerih zaradi epilepsije prejemati valproat kljub znanim tveganjem uporabe tega zdravila med nosečnostjo in po skrbnem pretehtanju drugih možnosti zdravljenja, je priporočljivo:

- Uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek in razdeliti dnevni odmerek valproata na več majhnih odmerkov, ki jih ženska jemlje tekom dneva. Uporaba oblike s podaljšanim sproščanjem ima lahko prednost pred drugimi oblikami zdravila, saj se tako izognemo visokim koncentracijam v plazmi.

Vse bolnice, pri katerih je prišlo do izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, in njihove partnerje, je treba napotiti k specialistu, ki ima izkušnje na področju teratologije za oceno in svetovanje glede izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo. Potrebno je specializirano predporodno spremljanje, da bi odkrili možne defekte nevralne cevi ali druge malformacije. Dodajanje folata pred nosečnostjo lahko zmanjša tveganje za defekte nevralne cevi, ki se lahko pojavijo pri vseh nosečnostih. Vendar izsledki, ki so na voljo, ne kažejo, da bi preprečil prirojene napake ali malformacije zaradi izpostavljenosti valproatu.

Farmacevti morajo

- poskrbeti, da bolnica ob vsaki izdaji valproata prejme *Opozorilno kartico za bolnico* in razume njeno vsebino.
- poudariti varnostna opozorila, vključno s potrebo po učinkoviti kontracepciji.
- bolnici naročiti, naj v primeru načrtovane ali domnevne nosečnosti ne preneha z jemanjem valproata, temveč naj se nemudoma posvetuje s specialistom.
- izdati valproat v originalni ovojnini z navedenim opozorilom.

-
- 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, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.
 - ³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.
 - ⁴ Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *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 et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.
 - 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.