29 października 2018

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Produkty lecznicze zawierające walproinian: nowe ograniczenia stosowania; wprowadzenie programu zapobiegania ciąży

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych, pragną poinformować o **nowych, istotnych przeciwwskazaniach, dodatkowych ostrzeżeniach oraz środkach mających na celu zapobieganie ekspozycji na walproinian w okresie ciąży.**

Streszczenie

- **Walproinianu nie należy stosować u dziewczynek oraz kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.**

- **U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rozwojowych (nawet do 30 - 40% przypadków) oraz wad wrodzonych (w około 10% przypadków).**

- **Nowe przeciwwskazania dotyczące kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym mają zastosowanie:**
  - **w padaczce**
    - **stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma innego alternatywnego leczenia;**
    - **stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są przedstawione poniżej warunki programu zapobiegania ciąży.**
  - **w zaburzeniach dwubiegunowych**
    - **stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane w ciąży;**
    - **stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są przedstawione poniżej warunki programu zapobiegania ciąży.**

- **U kobiet w wieku rozrodczym, które przyjmują obecnie walproinian należy ponownie ocenić stosowaną terapię pod kątem spełniania przedstawionych poniżej warunków programu zapobiegania ciąży.**

Kluczowe elementy programu zapobiegania ciąży:
Lekarz przepisujący lek musi zapewnić, że:

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;

- pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej;
- pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko poweźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę i przejść na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w razie ciąży;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

Warunki te dotyczą również kobiet, które obecnie nie są aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące, że nie ma ryzyka ciąży.

W załączniku do niniejszego komunikatu przedstawiono więcej szczegółowych informacji dotyczących kwestii takich jak:

- stosowanie walproinianu u dzieci i młodzieży płci żeńskiej;
- konieczność wykluczenia ciąży przed rozpoczęciem leczenia walproinianem;
- stosowanie skutecznej antykoncepcji;
- coroczna ocena leczenia przez lekarza specjalistę;
- korzystanie z formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem (przy rozpoczynaniu leczenia i podczas kontroli leczenia, co najmniej raz w roku);
- działania, które należy podjąć w związku z leczeniem walproinianem w okresie planowania ciąży i w czasie ciąży;
- określone działania, które powinni podejmować farmaceuci, jak np. wydanie karty pacjentki.

Druki informacyjne wszystkich produktów zawierających walproinian zostaną odpowiednio zmienione.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pracownikom ochrony zdrowia i pacjentkom w unikaniu narażenia na walproinian podczas ciąży, udostępnione im zostaną materiały takie jak: karta pacjentki (umieszczona na opakowaniu zewnętrznym), poradnik dla pacjentki, formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem oraz przewodnik dla lekarzy przepisujących lek, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia zajmujących się opieką nad kobietami w wieku rozrodczym stosującymi walproinian. Będą one zawierały informacje dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz pacjentów lub ich opiekunów na temat zagrożeń wynikających z leczenia walproinianem i warunków stosowania tego produktu leczniczego.

Poradnik dla pacjentki oraz karta pacjentki powinny być przekazywane wszystkim pacjentkom w wieku rozrodczym, które stosują walproinian. Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem powinien być używany przez lekarza specjalistę podczas rozpoczynania leczenia a także podczas każdej corocznej oceny leczenia walproinianem.

Informacje ogólne

W 2014 r., w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia wad rozwojowych i zaburzeń rozwoju u dzieci narażonych na walproinian w łonie matki, wzmocniono ostrzeżenia i ograniczenia związane ze stosowaniem leków zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt. W związku z obawami, że podejmowane w tym obszarze działania niewystarczająco skutecznie podnoszą świadomość i ograniczają stosowanie walproinianu w okresie ciąży, eksperci ds. bezpieczeństwa z Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków (EMA) przeprowadzili ocenę zastosowanych środków. Obawy te komitet PRAC uznał za uzasadnione i w związku z tym zdecydował o podjęciu nowych działań.

Ryzyko nieprawidłowego przebiegu ciąży

Stosowanie walproinianu, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami, związane jest z zależnym od dawki ryzykiem nieprawidłowego wyniku ciąży. Dostępne dane sugerują, że przyjmowanie walproinianu w skojarzeniu z innymi lekami powoduje większe ryzyko nieprawidłowego wyniku ciąży niż stosowanie tego leku w monoterapii.

- Ryzyko wystąpienia wad wrodzonych wynosi w przybliżeniu 10%, podczas gdy badania z udziałem dzieci w wieku przedszkolnym narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym pokazują, że opóźnienia we wczesnym stadium rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczęcie mówienia i chodzenia, gorsze zdolności intelektualne, słabe umiejętności językowe i problemy z pamięcią występują nawet u 30 - 40% z nich[1,2,3,4,5].
- Iloraz inteligencji (IQ) mierzony podczas badania sześcioletnich dzieci narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym był średnio o 7-10 punktów niższy niż u dzieci narażonych na działanie innych leków przeciwpadaczkowych[6].
- Dostępne dane pokazują, że u dzieci narażonych na działanie walproinianu w łonie matki istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń autystycznych (około 3-krotnie wyższe) i autyzmu dziecięcego (około 5-krotnie wyższe) w porównaniu z populacją ogólną. [7]
- Istnieją również ograniczone dane sugerujące, że dzieci narażone na działanie walproinianu w łonie matki mogą być bardziej narażone na rozwój objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)[8].

Zgłaszanie działań niepożądanych

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa.
Tel.: +48 22 492 13 01, faks: +48 22 492 13 09
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie internetowej:
http://www.urpl.gov.pl

Z upoważnienia Wiceprezesa
ds. Produktów Leczniczych
Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji
Produktów Leczniczych
Anna Cieślik

Dane kontaktowe firm

Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu leczniczego	Dane kontaktowe
Orion Corporation	Absenor	MBR Consulting ul. Obrzeżna 18F 02-691 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: adr@mbrconsulting.com.pl fax. + 48 22 370 21 09
G.L. Pharma GmbH	Convival Chrono Convulex Convulex 150 Convulex 300	G. L. Pharma GmbH Sp. z o.o. Oddział w Polsce al. Jana Pawła II 61 01-031 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pndl@gl-pharma.pl tel.: +48 601 838 432 faks: +48 22 636 50 76 www.gl-pharma.pl
Sanofi-Aventis France Sanofi-Aventis Sp. z o.o.	Depakine Depakine Chrono 300 Depakine Chrono 500 Depakine Chronosphere 100 Depakine Chronosphere 250 Depakine Chronosphere 500 Depakine Chronosphere 750 Depakine Chronosphere 1000	Sanofi-Aventis Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: www.sanofi.pl tel.: + 48 22 280 00 00 faks: + 48 22 280 06 03
PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.	Dipromal	Valeant Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Przemysłowa 2 35-959 Rzeszów Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: dzialania.niepozadane@valeant.com tel.: + 48 724 182 068 fax: + 48 44 789 00 36 http://www.valeantinfo.pl/
Sandoz GmbH	ValproLEK 300 ValproLEK 500	Sandoz Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 50 C 02-672 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com tel.: + 48 22 375 48 80 faks: + 48 22 375 47 50 www.sandoz.pl

Wyżej wymieniony komunikat został opracowany we współpracy URPLWMiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

Załącznik

Dalsze informacje dotyczące programu zapobiegania ciąży

Poniższe informacje stanowią uzupełnienie warunków programu zapobiegania ciąży opisanych w powyższym piśmie.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej

- Walproinianu nie należy przepisywać dziewczętom i kobietom w wieku rozrodczym, chyba że nie jest dostępna inna odpowiednia metoda leczenia.

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek rozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi menstruacja.

- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeniach neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym.

- U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi ponownie, corocznie oceniać potrzebę terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia walproinianem należy wykluczyć u pacjentki ciążę. Leczenia walproiniannem nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy), potwierdzonego przez pracownika ochrony zdrowia, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie w czasie ciąży.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano walproinian muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, bez przerwy przez cały okres leczenia walproinianem. Pacjentki te muszą otrzymać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, powinny otrzymać poradę antykoncepcyjną. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takie jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy walproinian jest najbardziej odpowiednim leczeniem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem, podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli oraz zapewnić, by pacjentka zrozumiała jego treść.

Planowanie ciąży

W przypadku wskazania padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby zamienić leczenie na inne odpowiednie leczenie przed poczęciem, i przed przerwaniem antykoncepcji. Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania waproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, a leczenie walproinianem powinno zostać przerwane, i jeśli istnieje taka potrzeba - zamienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie ciąży

Walproinian w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej jest przeciwwskazany w ciąży.
Walproinian w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia.

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi natychmiast zostać skierowana do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości. W czasie ciąży, napady toniczno-kloniczne i stany padaczkowe z niedotlenieniem występujące u matki mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.

Jeśli, pomimo znanych zagrożeń stosowania walproinianu w ciąży i po dokładnym rozważeniu alternatywnego leczenia, w wyjątkowych okolicznościach kobieta w ciąży musi otrzymać walproinian w leczeniu padaczki, zaleca się aby:

- Stosować najniższą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianiu podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwala uniknąć wystąpienia wysokich stężeń w osoczu.

Wszystkie pacjentki z ciążą narażoną na ekspozycję walproinianu oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży. Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad. Suplementacja kwasem foliowym przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej, która może wystąpić w każdej ciąży. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, że zapobiega to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.

Farmaceuta musi upewnić się, że:

- przy każdym wydaniu walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjentki, której zawartość rozumie;
- zostały podkreślone kwestie dotyczące bezpieczeństwa, w tym związane ze stosowaniem skutecznej antykoncepcji;
- pacjentki zostały pouczone o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o niezwłocznym kontakcie z lekarzem w razie planowania lub podejrzenia ciąży;
- walproinian wydawany jest pacjentkom w oryginalnym opakowaniu, na którym umieszczono ostrzeżenie.

[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] CummingsC 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