

Kontaktní údaje držitelů rozhodnutí o registraci

S případnými dalšími dotazy se prosím obraťte na zástupce jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci:

Přípravky Depakine, Depakine Chrono:

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 876/176a, 109 00, Praha. tel.: +420 233 086 111, e-mail: cz-info@sanofi.com

Přípravky Valproat Chrono Sandoz 300 mg, Valproat Chrono Sandoz 500 mg:

Sandoz GmbH, Kundl, Rakousko, zastoupení v ČR: Sandoz s.r.o., U Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, tel.: 221 421 611, fax: 221 421 629-30, office.cz@sandoz.com, www.sandoz.cz

Přípravky Absenor 300 mg, Absenor 500 mg

Orion Pharma s.r.o., Zelený pruh 95/97, 140 00 Praha 4. tel.: +420 227 027 263, e-mail: orion@orionpharma.cz

Přípravky Convulex:

G.L.Pharma Czechia s.r.o., Pobřežní 249/46, Praha 8, 186 00, tel.: +420 222 318 377, www.glpharma.cz

Přípravky Valproat-Ratiopharm Chrono:

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha, tel: +420 251 007 421, e-mail: vois@teva.cz

Přípravky Orfiril, Orfiril long:

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Německo, tel.: 0049 40 59101-325, e-mail: jost@desitin.de

S pozdravem,

zástupci držitelů rozhodnutí o registraci

Příloha: Vzor edukačního materiálu pro lékaře a pacienty

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

V Praze, dne 19. 12. 2014

Léčivé přípravky s obsahem valproátu: riziko vzniku vrozených malformací a vývojových problémů u dětí, jejichž matky užívaly valproát v těhotenství

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) ve spolupráci s Evropskou lékovou agenturou (EMA) a držitelé rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem valproátu, společnosti sanofi-aventis, s.r.o., Sandoz GmbH, Orion Corporation, G.L.Pharma GmbH Rakousko, Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. a Desitin Arzneimittel GmbH Vám tímto dávají na vědomí nové bezpečnostní informace a varování týkající se přípravků s obsahem valproátu (valproát sodný, kyselina valproová, valproát semisodium a valpromid). Tato doporučení jsou výsledkem právě dokončeného celoevropského přehodnocení dostupných údajů o užívání valproátu v těhotenství.

Shrnutí

- **Děti exponované valproátu během intrauterinního vývoje mají vysoké riziko opoždění psychomotorického vývoje (30–40 % dětí) a/nebo riziko vzniku vrozených malformací (asi 11 %).**
- **Valproát může být použit u žen a dospívajících dívek pro léčbu epilepsie a bipolární poruchy pouze v případě, že jiná léčba není účinná nebo ji pacientka netoleruje. Ženy, u kterých je valproát jedinou možnou léčbou, musí užívat účinnou antikoncepci.**
- **Léčba valproátem musí být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou epilepsie, bipolárních poruch a migrény.**
- **Použití valproátu v prevenci migrény je nyní kontraindikováno u těhotných žen a rovněž u žen, které by mohly otěhotnět a nepoužívají účinnou formu antikoncepce. Před podáním valproátu v této indikaci je nutné vyloučit těhotenství a zajistit účinnou antikoncepci.**
- **Je třeba vždy pečlivě zvážit rizika a přínosy léčby valproátem při prvním předepsání valproátu, při pravidelných kontrolách léčby, v případě, kdy žena plánuje těhotenství nebo otěhotněla a u dívek v pubertě.**
- **Lékaři by měli pacientkám poskytnout informace a ujistit se, že pacientky rozumí:**
 - rizikům užívání valproátu v těhotenství.
 - nutnosti používat spolehlivou antikoncepci
 - nutnosti pravidelných kontrol jejich léčby
 - nutnosti ihned se obrátit na svého lékaře v případě otěhotnění nebo plánování těhotenství

Další informace o bezpečnosti a následná doporučení

Riziko vzniku vrozených malformací a vývojových problémů u dětí, jejichž matky užívaly valproát v těhotenství.

Léčba valproátem, ať už samotným, nebo v kombinaci, je spojena s rizikem malformací a vývojových problémů u dětí, jejichž matky užívaly valproát v těhotenství. Toto riziko je závislé na dávce. Dostupná data naznačují, že pokud je valproát používán pro léčbu epilepsie společně s dalšími přípravky, je riziko malformací a vývojových problémů u dětí větší, než je-li používán valproát samotný.

- Nedávno ukončené studie ukazují riziko opoždění psychomotorického vývoje (včetně opoždění chůze a řeči, problémů s pamětí a vyjadřováním či snížení intelektuálních schopností) u 30–40 % dětí předškolního věku, jejichž matky užívaly v těhotenství valproát. Údaje také ukazují, že u dětí exponovaných valproátu během intrauterinního vývoje je riziko vrozených malformací (jako defekty neurální trubice či rozštěpy patra) asi 11 %^{1,2,3,4,5}.
- Ve studii s šestiletými dětmi, jejichž matky užívaly během těhotenství valproát, byl inteligenční kvocient (IQ) těchto dětí v průměru o 7–10 bodů nižší, než u dětí, jejichž matky užívaly jiné antiepileptikum⁶.
- Dostupná data také ukazují, že děti exponované valproátu během těhotenství mají vyšší riziko rozvoje poruch autistického spektra (asi 3x vyšší riziko než v populaci obecně) a autismu samotného (5x vyšší riziko než v populaci obecně).
- Existují také omezené údaje naznačující souvislost expozice valproátu v průběhu intrauterinního vývoje a poruch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)^{7,8,9}.

Vzhledem k těmto rizikům může být valproát použit pro léčbu epilepsie a bipolární poruchy u žen a dospívajících dívek pouze v případě, že jiná léčba není účinná nebo ji pacientka netoleruje. Ženy, u kterých je valproát jedinou možnou léčbou, musí používat účinnou antikoncepci a léčba musí být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou epilepsie či bipolárních poruch.

Je třeba vždy pečlivě zvážit rizika a přínosy léčby valproátem při prvním předepsání valproátu, při pravidelných kontrolách léčby, v případě, kdy žena plánuje těhotenství nebo otěhotněla a u dívek v pubertě.

Pokud se rozhodnete předepsat ženě, která může otěhotnět, léčivý přípravek s obsahem valproátu, musí tato pacientka používat účinnou antikoncepci během léčby a být plně informována o rizicích pro dítě, pokud během léčby valproátem otěhotní.

Léčba během těhotenství

V případě, že žena s epilepsií nebo bipolární poruchou léčená valproátem plánuje těhotenství nebo otěhotní, měla by být zvážena jiná léčebná alternativa. Ženy nesmí užívat valproát jako prevenci migrény, pokud jsou těhotné.

Pokud je pacientka léčena valproátem během těhotenství:

Je třeba užívat co nejnižší možnou účinnou dávku a denní dávku rozdělit do několika nižších dávek během dne. Používání valproátu ve formě přípravků s prolongovaným uvolňováním je vhodnou alternativou.

Je třeba provádět specializované prenatální sledování vývoje plodu, včetně sledování zaměřených na defekty neurální trubice, rozštěpy či jiné malformace.

Podávání kyseliny listové před otěhotněním může snížit riziko vzniku defektů neurální trubice u všech těhotenství. Nicméně dostupná data neukazují, že zabraňuje vzniku vrozených vad v souvislosti s podáváním valproátu.

Texty provázející léčivé přípravky (Souhrn údajů o přípravku a Příbalová informace) budou aktualizovány o nově dostupné informace a doporučení s cílem lépe informovat pacientky i lékaře.

Budou též k dispozici edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a pacientky, aby lékaři a pacientky byli lépe informováni o nutnosti používání účinné antikoncepce a o rizicích užívání valproátu v těhotenství.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti důležité pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Hlášení je možné zasílat prostřednictvím tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, email: farmakovigilance@sukl.cz.



Léčivé přípravky s obsahem valproátu podléhají dalšímu sledování

- 1 Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
- 2 Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.
- 3 Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.
- 4 Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.
- 5 Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 July;96(7):643-7.
- 6 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; 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, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.
- 9 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