



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Νοεμβρίου 2014  
EMA/709243/2014

## Η CMDh συμφωνεί με την ενίσχυση των προειδοποιήσεων σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό σε γυναίκες και κορίτσια

Καλύτερη ενημέρωση των γυναικών σχετικά με τους κινδύνους από τη χρήση βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την ανάγκη αντισύλληψης

Η CMDh\*, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), συμφώνησε να ενισχύσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό σε γυναίκες και κορίτσια, λόγω του κινδύνου δυσπλασιών και αναπτυξιακών προβλημάτων σε βρέφη που εκτίθενται σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας. Οι προειδοποιήσεις στοχεύουν στο να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς είναι ενημέρωτοι σχετικά με τους κινδύνους και να γνωρίζουν ότι πρέπει να λαμβάνουν βαλπροϊκό μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο.

Οι γιατροί στην ΕΕ πρέπει πλέον να γνωρίζουν ότι το βαλπροϊκό δεν πρέπει να συνταγογραφείται για τη θεραπεία της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής σε έγκυες γυναίκες, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ή σε κορίτσια, εκτός εάν άλλες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές ή ανεκτές. Οι ασθενείς που πάσχουν από επιληψία ή διπολική διαταραχή για τις οποίες το βαλπροϊκό αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική επιλογή, πρέπει να ενημερώνονται για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης, η δε έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία των εν λόγω παθήσεων.

Οι γυναίκες και τα κορίτσια στα οποία έχει συνταγογραφηθεί βαλπροϊκό δεν πρέπει να σταματούν τη θεραπεία τους χωρίς να συμβουλευθούν πρώτα τον γιατρό τους, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη στις ίδιες ή στο κύημα.

Στις χώρες όπου τα φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό είναι εγκεκριμένα και για την πρόληψη της ημικρανίας, το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χορηγείται για την ένδειξη αυτή σε έγκυες γυναίκες, ενώ οι γιατροί πρέπει να αποκλείουν το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της προληπτικής θεραπείας για την ημικρανία. Οι γιατροί δεν πρέπει να συνταγογραφούν βαλπροϊκό για την πρόληψη της ημικρανίας σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης.

Οι συστάσεις αυτές προέκυψαν από την επισκόπηση των πρόσφατων μελετών που έδειξαν αναπτυξιακά προβλήματα σε ποσοστό 30 έως 40% των παιδιών προσχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό

\* Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση



εντός της μήτρας, περιλαμβανομένης της καθυστέρησης στη βάδιση και στην ομιλία, των προβλημάτων μνήμης, της δυσκολίας στον λόγο και στην ομιλία και των μειωμένων νοητικών ικανοτήτων.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Παλαιότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του αυτιστικού φάσματος (σχεδόν τριπλάσιο από τον γενικό πληθυσμό) και παιδικού αυτισμού (πενταπλάσιο από τον γενικό πληθυσμό). Διατίθενται επίσης περιορισμένα δεδομένα σύμφωνα με τα οποία τα παιδιά που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συμπτώματα διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)<sup>6,7,8</sup>.

Επιπλέον, τα παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας διατρέχουν κίνδυνο δυσπλασιών κατά τη γέννηση (όπως δυσπλασίες του νευρικού σωλήνα και υπερωϊοσχιστία)<sup>9</sup> σε ποσοστό περίπου 11% σε σύγκριση με 2 έως 3% που είναι το αντίστοιχο ποσοστό για τα παιδιά στον γενικό πληθυσμό.

Οι γιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ασθενείς τους είναι επαρκώς ενημερωμένοι σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη λήψη βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ πρέπει να επανεξετάζουν τακτικά την ανάγκη συνέχισης της θεραπείας σε γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας. Επίσης, οι γιατροί πρέπει να επανεκτιμούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό για τις γυναίκες ασθενείς που μένουν έγκυες ή σκοπεύουν να μείνουν έγκυες, καθώς και για τα κορίτσια που μπαίνουν στην εφηβεία.

Η εξέταση του βαλπροϊκού διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), τις συστάσεις της οποίας ενέκρινε η CMDh.

Οι συστάσεις σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού σε γυναίκες και κορίτσια θα εφαρμοσθούν στα κράτη μέλη της ΕΕ σύμφωνα με το συμφωνηθέν χρονοδιάγραμμα.

### **Πληροφορίες για τους ασθενείς**

- **Μην σταματάτε τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο κύημα.**
- Τα φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό μπορεί να προκαλέσουν δυσπλασίες και προβλήματα στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης σε παιδιά που εκτέθηκαν στα εν λόγω φάρμακα εντός της μήτρας.
- Εάν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Εάν έχετε απορίες σχετικά με το ποια μέθοδος αντισύλληψης είναι κατάλληλη για εσάς απευθυνθείτε στον γιατρό σας.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας, ο οποίος θα επανεξετάσει επείγοντως τη θεραπεία σας.
- Εάν έχετε απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας ή την αντισύλληψη, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας**

Κατόπιν αξιολόγησης των δεδομένων σχετικά με τους κινδύνους της χρήσης βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επικαιροποιήθηκαν οι συστάσεις σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού σε γυναίκες και κορίτσια ως ακολούθως:

- Θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής σε γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία
  - Συνταγογραφείτε τα φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό για τη θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής μόνο εάν οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές δεν είναι αποτελεσματικές ή δεν είναι ανεκτές.
  - Ενημερώστε τους ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία περιέχουν βαλπροϊκό σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.
  - Βεβαιωθείτε ότι η θεραπεία της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία αυτών των παθήσεων.
  - Εξετάστε εναλλακτικές θεραπείες σε περίπτωση που μια ασθενής μείνει έγκυος ή σκοπεύει να μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό. Εξετάστε τακτικά την ανάγκη θεραπείας και επανεκτιμήστε τη σχέση οφέλους-κινδύνου για τις γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό, καθώς και για τα κορίτσια που μπαίνουν στην εφηβεία.
  - Ενημερώστε τους ασθενείς σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη λήψη βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Πρόληψη της ημικρανίας (σε χώρες όπου η χρήση αυτή είναι εγκεκριμένη)
  - Μην συνταγογραφείτε βαλπροϊκό σε γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης ή εάν είναι ήδη έγκυες, καθώς η χρήση αυτή πλέον αντενδείκνυται.
  - Αποκλείστε το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό για την ημικρανία σε γυναίκες ασθενείς.
  - Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή προγραμματισμού εγκυμοσύνης διακόψτε τη θεραπεία με βαλπροϊκό.
  - Βεβαιωθείτε ότι οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία γνωρίζουν ότι πρέπει να συμμορφώνονται προς τη μέθοδο αντισύλληψης που χρησιμοποιούν καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.
  - Ενημερώστε τους ασθενείς σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη λήψη βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας στην ΕΕ θα λάβουν επιστολή κοινοποίησης καθώς και εκπαιδευτικό υλικό σχετικά με αυτές τις συστάσεις.

#### Βιβλιογραφικές πηγές

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, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009, 15(3):339-43
3. 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.
4. 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.

5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul, 13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24, 09(16):1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013, 29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct, 22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013, 12(3):244-52.

---

### **Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο**

Τα φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής. Σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ τα εν λόγω φάρμακα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και για την πρόληψη της ημικρανίας.

Τα δραστικά συστατικά αναγράφονται στις συσκευασίες ως βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο, βαλπροϊκό ημινάτριο και βαλπρομίδη.

Τα φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, καθώς και στη Νορβηγία και στην Ισλανδία. Κυκλοφορούν με διάφορες εμπορικές ονομασίες, μεταξύ των οποίων: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil και Valhel.

### **Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία**

Η επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2013 κατόπιν αιτήματος του ρυθμιστικού οργανισμού φαρμάκων και προϊόντων υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA) δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, μετά από τη δημοσίευση νέων δεδομένων σχετικά με τους κινδύνους δυσπλασιών και αναπτυξιακών προβλημάτων σε βρέφη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό εντός της μήτρας.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε καταρχάς από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), επιτροπή του EMA υπεύθυνη για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Λόγω του ότι όλα τα φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό στην ΕΕ είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία διατύπωσε τη γνώμη της. Η CMDh, οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση και οι συστάσεις σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού σε γυναίκες και κορίτσια θα εφαρμοσθούν στα κράτη μέλη της ΕΕ βάσει του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

**Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους Τύπου του Οργανισμού**

---

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)