



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. november 2014
EMA/709243/2014

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma kokkulepe tugevdada hoiatusi valproaati sisaldavate ravimite kasutamise kohta naistel ja tüdrukutel

Naisi tuleb paremini teavitada valproaadi rasedusaegse kasutamise riskidest ja rasestumisvastase meetodi vajalikkusest

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm*, Euroopa Liidu liikmesriike esindav ravimite reguleerimise organ, on leppinud kokku naistel ja tüdrukutel valproaati sisaldavate ravimite kasutamise hoiatuste karmistamises vääringute riski ja arenguprobleemide tõttu valproaadiga üsas kokkupuutunud imikutel. Hoiatuste eesmärk on tagada, et patsiendid tunneksid riske ja manustaksid valproaati ainult ilmse vajaduse korral.

Praegu soovitatakse Euroopa Liidu arstidel mitte määrata valproaati epilepsia ega bipolaarse häire raviks rasedatel naistel, fertiilses eas naistel ja tüdrukutel, v.a juhul, kui muu ravi on ebaefektiivne või patsient seda ei talu. Neil, kelle jaoks valproaat on ainus epilepsia või bipolaarse häire ravivõimalus, tuleb soovitada kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit ning ravi tuleb alustada ja seda peab järgima nende haiguste ravis kogenud arst.

Naised ja tüdrukud, kellele on määratud valproadiravi, ei tohi lõpetada ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib kahjustada neid või nende sündimata last.

Riikides, kus valproaati sisaldavad ravimid on heaks kiidetud ka migreeni ennetamiseks, ei tohi valproaati sel eesmärgil kasutada rasedad naised ning enne migreeni ennetusravi alustamist peavad arstid välistama raseduse. Arstid ei tohi määrata valproaati migreeni ennetamiseks naistele, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Need soovitused põhinevad viimaste uuringute läbivaatamisel, mis näitab, et 30–40%-l üsas valproaadiga kokkupuutunud koolieelikutest esineb arenguprobleeme, sh nad hakkavad hiljem kõnelema ja kõndima, neil on mälu-, kõne- ja keeleprobleeme ning nõrgemad intellektuaalsed võimed.^{1, 2, 3, 4, 5}

Varasemad andmed on näidanud, et üsas valproaadiga kokkupuutunud lastel on suurem autismispektri häire risk (ligikaudu kolm korda suurem kui üldpopulatsioonis) ja lapsepõlve autismi risk (viis korda

* Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm



suurem kui üldpopulatsioonis). Piiratud andmed viitavad sellele, et üsas valproaadiga kokkupuutunud lastel võivad suurema tõenäosusega tekkida tähelepanupuudulikkuse/hüperaktiivsuse häire (ADHD) sümptomid.^{6, 7, 8}

Lisaks on üsas valproaadiga kokkupuutunud lastel ligikaudu 11% kaasasündinud väärarengute risk (näiteks neuraaloru defektid ja suulaelõhed)⁹ võrreldes 2–3% riskiga lastel üldpopulatsioonis.

Arstid peavad tagama, et nende patsiente teavitatakse piisavalt valproaadi rasedusaegse manustamise riskidest, ning nad peavad fertiilses eas naispatsientide ravivajaduse regulaarselt läbi vaatama. Arstid peavad valproaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhte iga rasestunud või rasedust kavandava naispatsiendi ja teismeikka jõudnud tüdruku puhul ümber hindama.

Valproaadi läbivaatamise teostas Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee ja pärast seda toetas nõuandekomitee soovitusi ka inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm.

Euroopa Liidu liikmesriigid rakendavad soovitusi valproaadi kasutamise kohta naistel ja tüdrukutel kokkulepitud ajakava alusel.

Patsienditeave

- **Ärge lõpetage valproaati sisaldava ravimi võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, sest see võib kahjustada teid või teie sündimata last.**
- Valproaati sisaldavad ravimid võivad põhjustada väärarenguid ja varajase arengu probleeme lastel, kes on nende ravimitega üsas kokku puutunud.
- Kui olete fertiilses eas, peaksite kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui teil on küsimusi teile sobiva rasestumisvastase meetodi kohta, pidage nõu oma arstiga.
- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst vaatab teie ravi viivitamatult üle.
- Kui teil on ravi või rasestumisvastase meetodi kohta küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tervishoiutöötajate teave

Valproaadi rasedusaegse kasutamise riske käsitlevate andmete hindamise järel uuendati soovitusi valproaadi kasutamise kohta naistel ja tüdrukutel:

- epilepsia ja bipolaarse häire ravi fertiilses eas naispatsientidel:
 - määrake valproaati sisaldavaid ravimeid epilepsia ja bipolaarse häire raviks ainult siis, kui muu ravi on ebaefektiivne või patsient seda ei talu;
 - andke valproaati sisaldavaid ravimeid manustavatele patsientidele nende ravi kestel nõu efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kohta;
 - tagage, et epilepsia või bipolaarse häire ravi järelevalvet teostab nende haiguste ravis kogunud arst;
 - kui valproaadiravi kestel naispatsient rasestub või kavatseb rasestuda, kaaluge alternatiivset ravi; vaadake regulaarselt üle ravivajadus ja hinnake ümber kasulikkuse ja riski suhe valproaati manustavate naispatsientide ja teismeikka jõudnud tüdrukute puhul;

- teavitage patsiente valproaadi rasedusaegse manustamise riskidest;
- migreeni ennetamine (riikides, kus see kasutus on heaks kiidetud):
 - ärge määrake valproaati fertiilses eas naispatsientidele, kui nad ei kasuta efektiivset rasestumisvastast meetodit või kui nad juba on rasedad – selline kasutus on nüüd vastunäidustatud;
 - välistage rasedus enne naispatsiendi valproaadiravi alustamist migreeni korral;
 - lõpetage valproaadiravi raseduse või raseduse kavandamise korral;
 - tagage, et fertiilses eas naispatsiendid teavad, et nad peavad kasutama rasestumisvastast meetodit terve ravi vältel;
 - teavitage patsiente valproaadi rasedusaegse manustamise riskidest;

Euroopa Liidu tervishoiuspetsialistidele saadetakse tervishoiutöötajate kiri ja täiendav õppematerjal nende soovitude kohta.

Viited

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*, juuli 2011;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*, juuli 2008;13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 24. aprill 2013;309(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*, oktoober 2011;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.

Ravimi lisateave

Valproaati sisaldavaid ravimeid kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks. Mõnes Euroopa Liidu liikmesriigis on need heaks kiidetud ka migreenipeavalude ennetamiseks.

Pakendil on toimeainetena loetletud valproehape, naatriumvalproaat, seminaatriumvalproaat või valpromiid.

Valproaati sisaldavad ravimid on riiklike menetluste kaudu heaks kiidetud kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ning Norras ja Islandil. Neid turustatakse mitme kaubamärgi all, sh: 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 ja Valhel.

Menetluse lisateave

Valproaati sisaldavate ravimite läbivaatamine algas 2013. aasta oktoobris Ühendkuningriigi raviameti taotlusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel pärast uute andmete avaldamist vääringute ja arenguprobleemide riskide kohta üsasiseselt valproaadiga kokkupuutunud imikutel.

Kõigepealt teostas läbivaatamise Euroopa Raviameti inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, kes koostas soovitude paketi. Et kõik valproaati sisaldavad ravimid on heaks kiidetud riiklike menetlustega, edastati ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale, kes võttis vastu seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm on Euroopa Liidu liikmesriike esindav organ, kes vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoht võeti vastu konsensuse alusel ning Eur

ropa Liidu liikmesriigid rakendavad soovitusi valproaadi kasutamise kohta naistel ja tüdrukutel kokkulepitud ajakava alusel.

EMA pressiesindaja

Monika Benstetter

Tel +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu