



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. studenog 2014.
EMA/709243/2014

CMDh suglasan je da treba pojačati upozorenja o primjeni lijekova koji sadrže valproat u žena i djevojaka

Žene treba bolje informirati o rizicima primjene valproata tijekom trudnoće i potrebi za kontracepcijom

CMDh*, regulatorno tijelo koje predstavlja države članice EU-a, suglasno je da treba pojačati upozorenja o primjeni lijekova koji sadrže valproat u žena i djevojaka uslijed rizika od malformacija i problema u razvoju novorođenčadi koja je izložena valproatu u maternici. Cilj je upozorenja osigurati da kod bolesnica postoji svjesnost o rizicima te da uzimaju valproat samo u slučaju kada je očito neophodan.

Liječnicima u EU-u sada se savjetuje da ne propisuju valproat za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja u trudnica, u žena reproduktivne dobi ili u djevojaka osim ako druge terapije nisu učinkovite ili se ne podnose dobro. Osobe za koje je valproat jedina opcija za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja treba savjetovati o primjeni učinkovite kontracepcije, a liječenje treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju ovih stanja.

Žene i djevojke kojima je propisan valproat ne smiju prekinuti terapiju lijekom bez prethodnog savjetovanja s liječnikom budući da na ovaj način mogu naštetiti sebi ili nerođenom djetetu.

U državama u kojima su lijekovi koji sadrže valproat također odobreni za sprječavanje migrene, valproat se ne smije koristiti u ovu svrhu u trudnica, a liječnici trebaju isključiti trudnoću prije početka preventivne terapije za migrenu. Liječnici ne smiju propisivati valproat za prevenciju migrene ženama koje ne koriste djelotvornu kontracepciju.

Ove su preporuke donesene po završetku pregleda nedavnih ispitivanja kojima su utvrđeni razvojni problemi u 30 do 40 % predškolske djece izložene valproatu u maternici, uključujući i odgođeni početak hodanja i govorenja, probleme s pamćenjem, poteškoće s govorom i jezikom, te slabije intelektualne sposobnosti.^{1,2,3,4,5}

Raniji podaci pokazali su da djeca izložena valproatu u maternici mogu također biti izložena povećanom riziku od poremećaja autističkog spektra (otprilike 3 puta više nego u općoj populaciji) i dječjeg autizma (5 puta više nego u općoj populaciji). Postoje također i ograničeni podaci koji ukazuju na to da je izglednije kako će djeca izložena valproatu u maternici razviti simptome poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD).^{6,7,8}

* Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove



Nadalje, djeca izložena valproatu u maternici izložena su otprilike za 11 % većem riziku od malformacija pri rođenju (poput oštećenja neuralne cijevi i rascjepa nepca)⁹ u usporedbi s rizikom od 2 do 3 % u djece u općoj populaciji.

Liječnici trebaju osigurati da su njihove pacijentice primjereno informirane o rizicima uzimanja valproata tijekom trudnoće, te trebaju redovito preispitivati potrebu za liječenjem u pacijentica reproduktivne dobi. Liječnici također trebaju redovito ocjenjivati koristi i rizike lijekova koji sadrže valproat u slučaju pacijentica koje zatrudne ili planiraju trudnoću kao i u djevojčica u pubertetu.

Pregled lijeka valproat proveo je Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri EMA-i, nakon kojeg je CMDh potvrdio preporuke PRAC-a.

Države članice EU-a primijenit će preporuke o primjeni valproata u žena i djevojaka prema usuglašenom rasporedu.

Informacije za bolesnike

- **Ne prekidajte terapiju lijekom valproat bez prethodnog savjetovanja s liječnikom budući da time možete nanijeti štetu sebi ili nerođenom djetetu.**
- Lijekovi koji sadrže valproat mogu uzrokovati malformacije i probleme u ranom razvoju djece ako su izložena tim lijekovima u maternici.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, trebate koristiti djelotvornu metodu kontracepcije. Savjetujte se sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o tome koja je kontracepcijska metoda primjerena za vas.
- Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjati. Liječnik će odmah preispitati terapiju.
- Ukoliko imate bilo kakvih pitanja o terapiji ili kontracepciji, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Nakon evaluacije podataka o rizicima primjene valproata tijekom trudnoće, preporuke za primjenu valproata u žena i djevojaka su ažurirane:

- Za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja u bolesnica reproduktivne dobi
 - Propisujte lijekove koji sadrže valproat u slučaju epilepsije i bipolarnog poremećaja samo ako su druge terapije neučinkovite ili se ne podnose.
 - Savjetujte bolesnice koje uzimaju lijekove koji sadrže valproat o učinkovitoj kontracepciji tijekom terapije.
 - Provjerite da li liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja nadzire liječnik iskusan u liječenju tih stanja.
 - Razmotrite alternativne terapije ako bolesnica zatrudni ili planira zatrudnjati tijekom terapije valproatom. Redovito preispitajte potrebu terapije i ponovno ocjenjujte omjer koristi i rizika za bolesnice koje uzimaju valproat te za djevojčice u pubertetu.
 - Obavijestite bolesnice o rizicima uzimanja valproata tijekom trudnoće.

- U slučaju prevencije migrene (u državama u kojima je ova primjena odobrena)
 - Ne propisujte valproat bolesnicama reproduktivne dobi ako ne koriste djelotvorne metode kontracepcije ili ako su već trudne – ta uporaba je sada kontraindicirana.
 - Isključite trudnoću bolesnice prije početka terapije valproatom za potrebe liječenja migrene.
 - Prekinite terapiju valproatom u slučaju trudnoće ili ako se planira trudnoća.
 - Provjerite jesu li bolesnice reproduktivne dobi upoznate da trebaju primjenjivati kontracepciju tijekom cijelog razdoblja terapije.
 - Obavijestite bolesnice o rizicima uzimanja valproata tijekom trudnoće.

Zdravstveni djelatnici u EU-u primit će pismo upućeno zdravstvenim djelatnicima kao i edukativne materijale u vezi s ovim preporukama.

Literatura

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; 309(16): 1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *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.

Više o lijeku

Lijekovi koji sadrže valproat koriste se za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja. U pojedinim državama članicama EU-a ovi su lijekovi odobreni za sprječavanje migrenskih glavobolja.

Djelatne tvari navedene su na ambalaži: valproična kiselina, natrijev valproat, seminatrijev valproat ili valpromid.

Lijekovi koji sadrže valproat odobreni su nacionalnim postupcima u svim državama članicama EU-a te u Norveškoj i Islandu. Stavljeni su u promet pod nekoliko zaštićenih imena: 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 i Valhel.

Više o postupku

Pregled lijekova koji sadrže valproat započeo je u listopadu 2013. na zahtjev Regulatorne agencije za lijekove i zdravstvene proizvode UK-a (MHRA) sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EC nakon objavljivanja novih podataka o rizicima od malformacija i problema u razvoju novorođenčadi koja je izložena valproatu u maternici.

Pregled je prvo proveo Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC), odbor pri EMA-i odgovoran za ocjenu sigurne primjene humanih lijekova, koji je donio niz preporuka. Budući da su svi lijekovi koji sadrže valproat u EU-a odobreni nacionalnim postupcima, preporuke PRAC-a su proslijeđene Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) kako bi ona donijela svoje mišljenje. CMDh, tijelo koje predstavlja države članice EU-a, odgovorno je za osiguravanje usklađenih standarda za sigurnu primjenu na razini EU-a za lijekove odobrene nacionalnim postupcima.

Mišljenje CMDh-a doneseno je konsenzusom, a preporuke o primjeni valproata u žena i djevojaka primijenit će se prema usuglašenom rasporedu.

[Obratite se našoj djelatnici za medije](#)

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu