



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014 m. lapkričio 21 d.  
EMA/709243/2014

## CMD(h) sutaria sugriežtinti įspėjimus dėl vaistų su valproatu vartojimo moterims ir mergaitėms

Moterys bus geriau informuojamos apie nėštumo laikotarpiu valproato vartojimo keliamą riziką ir būtinybę vartoti kontracepcijos priemones

CMD(h)\*, ES valstybių narių interesams atstovaujanti reguliavimo institucija, sutarė dėl gimdoje valproato paveiktų kūdikių apsigimimų ir vystymosi sutrikimų pavojaus sugriežtinti įspėjimus dėl vaistų su valproatu vartojimo moterims ir mergaitėms. Įspėjimais siekiama užtikrinti, kad pacientės žinotų apie šią riziką ir valproatą vartotų tik jeigu tai yra tikrai būtina.

Nuo šiol ES gydytojams patariama nebeskirti valproato nuo epilepsijos ar bipolinio sutrikimo nėščiosioms, pastoti galinčioms moterims ir mergaitėms, nebent kiti vaistai yra neveiksmingi arba pacientės jų netoleruoja. Tas pacientės, kurioms valproatas yra vienintelis vaistas nuo epilepsijos ar bipolinio sutrikimo, reikia informuoti apie veiksmingų kontracepcijos priemonių naudojimą, o gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis šių ligų gydymo patirties.

Moterims ir mergaitėms, kurioms valproatas buvo paskirtas, negalima nustoti vartoti šio vaisto nepasitarus su gydytoju, nes taip galima pakenkti sau arba dar negimusiam kūdikiui.

Šalyse, kur vaistai su valproatu yra įregistruoti ir pagal migrenos profilaktikos indikaciją, šiuo tikslu vartoti valproatą nėščiosioms negalima, o gydytojai, prieš pradėdami profilaktinį migrenos gydymą, turi įsitikinti, kad pacientė ne nėščia. Gydytojams negalima išrašyti valproato pagal migrenos profilaktikos indikaciją moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.

Šios rekomendacijos parengtos peržiūrėjus neseniai atliktus tyrimus, kurių metu nustatyta, kad iki 30–40 proc. ikimokyklinio amžiaus vaikų, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, pasireiškia vystymosi sutrikimai, pvz., jie vėliau pradeda vaikščioti ir kalbėti, turi atminties sutrikimų, kalbos ir kalbinių sunkumų, silpnesnius protinius gebėjimus ir kt. <sup>1,2,3,4,5</sup>.

Iš ankstesnių duomenų matyti, kad, palyginti su bendrąja populiacija, vaikams, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, kyla didesnis autizmo spektro sutrikimų (maždaug 3 kartus) ir vaikų autizmo (maždaug 5 kartus) pavojus. Taip pat yra kai kurių duomenų, kurie leidžia manyti, kad vaikams, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, yra didesnė dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (DTHS) simptomų išsivystymo tikimybė <sup>6,7,8</sup>.

---

\* Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė.



Be to, vaikų, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, populiacijoje nustatyta maždaug 11 proc. apsigimimų (kaip antai nervinio vamzdelio defektų ir nesuaugusio gomurio) išsivystymo rizika<sup>9</sup>, palyginti su 2–3 proc. rizika bendrojoje populiacijoje.

Gydytojai turi užtikrinti, kad pacientės būtų tinkamai informuojamos apie nėštumo laikotarpiu valproato vartojimo keliamą riziką, ir reguliariai vertinti, ar vaikų susilaukti galinčioms moterims būtina vartoti šį vaistą. Taip pat gydytojai turi pakartotinai įvertinti vaistų su valproatu naudos ir rizikos santykį pacientėms, kurios pastoja arba planuoja pastoti, ir mergaitėms, kurioms prasidėjusi lytinė branda.

EMA Farmakologinio budrumo ir rizikos vertinimo komitetui (PRAC) atlikus valproato peržiūrą, CMD(h) patvirtino PRAC rekomendacijas.

Rekomendacijas dėl valproato vartojimo moterims ir mergaitėms bus įgyvendintos ES valstybėse narėse pagal sutartą tvarkaraštį.

### Informacija pacientams

- **Nenustokite vartoti jums paskirtų vaistų su valproatu nepasitarusios su gydytoju, nes tai gali pakenkti jums ar jūsų dar negimusiam vaikui.**
- Vaistų su valproatu gimdoje paveiktas vaikas gali apsigimti ir gali sutrikti jo ankstyvasis vystymasis.
- Jeigu galite pastoti, turėtumėte naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Jeigu iškiltų klausimų dėl jums tinkamų kontracepcijos priemonių, pasitarkite su savo gydytoju.
- Jeigu jūs pastotumėte, nuspręstumėte, kad jūs galite būti nėščia, arba planuotumėte pastoti, nedelsdama pasakykite apie tai savo gydytojui. Gydytojas skubiai peržiūrės jums paskirtą gydymą.
- Jeigu iškiltų klausimų dėl jums taikomo gydymo arba kontracepcijos, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

### Informacija sveikatos priežiūros specialistams

Įvertinus duomenis apie nėštumo laikotarpiu valproato vartojimo keliamą riziką, rekomendacijos dėl valproato vartojimo moterims ir mergaitėms buvo atnaujintos.

- Epilepsija ir bipoliniu sutrikimu sergančių pacienčių, kurios gali susilaukti vaikų, gydymas
  - Nuo epilepsijos ir bipolinio sutrikimo vaistus su valproatu galima skirti tik jeigu kiti vaistai neveiksmingi arba pacientės jų netoleruoja.
  - Informuokite pacientes, kurios vartoja vaistus su valproatu, apie gydymo laikotarpiu naudotinas veiksmingas kontracepcijos priemones.
  - Užtikrinkite, kad epilepsijos ar bipolinio sutrikimo gydymą prižiūrėtų šių ligų gydymo patirties turintis gydytojas.
  - Jeigu pacientė pastotų arba planuotų pastoti gydymo valproatu laikotarpiu, įvertinkite galimybę vartoti kitus vaistus. Nuolat peržiūrėkite, ar pacientėms būtina vartoti valproatą, ir pakartotinai įvertinkite šio vaisto naudos ir rizikos santykį pacientėms, kurios vartoja valproatą, ir mergaitėms, kurioms prasidėjusi lytinė branda.
  - Informuokite pacientes apie nėštumo laikotarpiu valproato vartojimo keliamą riziką.

- Migrenos profilaktika (šalyse, kur ši indikacija įregistruota)
  - Neskirkite valproato pacientėms, kurios gali susilaukti vaikų, jeigu jos nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių arba jau yra nėščios, nes nuo šiol vartoti vaistą tokiomis aplinkybėmis negalima.
  - Prieš pradėdant migrena sergančių pacientėlių gydymą valproatu, reikia įsitikinti, kad jos ne nėščios.
  - Pastojus arba planuojant nėštumą, gydymą valproatu reikia nutraukti.
  - Įsitikinkite, kad pastoti galinčios pacientės žino apie būtinybę naudoti kontracepcijos priemones visą gydymo laikotarpį.
  - Informuokite pacientes apie nėštumo laikotarpiu valproato vartojimo keliamą riziką.

ES sveikatos priežiūros specialistams bus išplatintas tiesioginis jiems skirtas pranešimas ir papildoma šviečiamoji medžiaga, susijusi su šiomis rekomendacijomis.

#### Informacijos šaltiniai

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.

---

#### Daugiau informacijos apie vaistą

Vaistais, kurių sudėtyje yra valproato, gydoma epilepsija ir bipolinis sutrikimas. Kai kuriose ES valstybėse narėse jie taip pat įregistruoti pagal migreninio galvos skausmo profilaktikos indikaciją.

Šio vaisto veikliosios medžiagos išvardytos ant pakuotės, t. y. valproinė rūgštis, natrio valproatas, valproato seminatrio druska arba valpromidas.

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis vaistai su valproatu įregistruoti visose ES valstybėse narėse, taip pat Norvegijoje ir Islandijoje. Jie parduodami keliais prekių ženklų pavadinimais, įskaitant 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 ir Valhel.

### **Daugiau informacijos apie procedūrą**

Vaistų su valproatu peržiūra buvo pradėta 2013 m. spalio mėn. JK vaistų ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūros (angl. MHRA) prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, po to, kai buvo paskelbti nauji duomenys apie gimdoje valproato paveiktų kūdikių apsigimimų ir vystymosi sutrikimų riziką.

Pirmiausia peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), kuris yra atsakingas už su žmonėms skirtais vaistiniais preparatais susijusių saugumo klausimų vertinimą, ir jis pateikė kelias rekomendacijas. Kadangi visų ES parduodamų vaistų, kurių sudėtyje yra valproato, rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, PRAC rekomendacijos buvo persiūstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)), kad būtų priimta nuomonė šiuo klausimu. ES valstybių narių interesams atstovaujanti CMD(h) pareiga – užtikrinti, kad visoje ES vaistams, kurių rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

CMD(h) nuomonė buvo priimta bendru sutarimu, o rekomendacijas dėl valproato vartojimo moterims ir mergaitėms bus įgyvendintos ES valstybėse narėse pagal sutartą tvarkaraštį.

### **[Kreipkitės į mūsų atstovę spaudai](#)**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

El. paštas [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)