



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. november 2014
EMA/709243/2014

Soglasje skupine CMDh za okrepitev opozoril o uporabi zdravil, ki vsebujejo valproat, pri ženskah in dekletih

Boljše obveščanje žensk o tveganjih zdravljenja z valproatom v nosečnosti in o potrebi po uporabi kontracepcije

Skupina CMDh*, regulativni organ, ki predstavlja države članice EU, se je strinjala z okrepitevijo opozoril o uporabi zdravil, ki vsebujejo valproat, pri ženskah in dekletih zaradi tveganja pojava malformacij in težav v razvoju pri otrocih, ki so bili izpostavljeni valproatu v maternici. Namen opozoril je zagotoviti, da se bolnice zavedajo tveganj in valproat jemljejo le v nujnih primerih.

Zdravnikom v EU se zdaj svetuje, naj za zdravljenje epilepsije ali bipolarni motnje ne predpisujejo valproata nosečnicam, ženskam, ki lahko zanosijo, in dekletom, razen v kolikor so druge oblike zdravljenja neučinkovite ali jih bolnice ne prenašajo. Bolnicam, pri katerih je valproat edina možnost za zdravljenje epilepsije ali bipolarni motnje, bi morali svetovati uporabo učinkovitih kontracepcijskih sredstev, zdravljenje pa bi moral uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem teh bolezni.

Ženske in dekleta, ki jim je bil predpisan valproat, ne smejo prenehati z jemanjem zdravil, ne da bi se pred tem posvetovale s svojim zdravnikom, saj lahko tako škodijo sebi ali nerojenemu otroku.

V državah, kjer so zdravila, ki vsebujejo valproat, odobrena tudi za preprečevanje migrene, se valproat v ta namen ne sme uporabljati pri nosečnicah, zdravnik pa mora pred začetkom preventivnega zdravljenja migrene izključiti nosečnost. Zdravniki valproata ne smejo predpisovati za preprečevanje migren pri ženskah, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Ta priporočila so bila oblikovana po pregledu nedavnih študij, ki so pokazale težave v razvoju pri do 30 do 40 % predšolskih otrok, izpostavljenih valproatu v maternici, vključno s tem, da ti otroci kasneje shodijo in spregovorijo ter imajo težave s spominom, govorom in jezikom in manjše intelektualne sposobnosti.^{1,2,3,4,5}

Predhodni podatki so pokazali, da je pri otrocih, ki so bili izpostavljeni valproatu v maternici, prav tako večje tveganje za motnjo avtističnega spektra (približno trikrat večje kot pri splošni populaciji) in otroški avtizem (približno petkrat večje kot pri splošni populaciji). Obstajajo tudi omejeni podatki, ki kažejo, da bi lahko obstajala večja verjetnost, da se bodo pri otrocih, izpostavljenih valproatu v maternici, razvili simptomi motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD).^{6,7,8}

* Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini



Poleg tega je tveganje za prirojene malformacije (kot so npr. okvare nevrnalne cevi in palatoshiza)⁹ pri otrocih, izpostavljenih valproatu v maternici, približno 11–odstotno, pri otrocih v splošni populaciji pa od 2– do 3–odstotno.

Zdravniki bi morali zagotoviti, da so njihove bolnice ustrezno obveščene o tveganjih, povezanih z jemanjem valproata med nosečnostjo, in redno ocenjevati potrebo po zdravljenju pri bolnicah, ki lahko zanosijo. Zdravniki bi prav tako morali ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji uporabe zdravil, ki vsebujejo valproat, pri bolnicah, ki zanosijo ali nameravajo zanositi, ter dekletih, ki so dosegle puberteto.

Pregled valproata je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila, na podlagi pregleda pa je skupina CMDh podprla priporočila odbora PRAC.

Priporočila o uporabi valproata pri ženskah in dekletih bodo države članice EU uveljavile v skladu s sprejetim časovnim razporedom.

Informacije za bolnice

- **Ne prenehajte z jemanjem zdravila, ki vsebuje valproat, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom, saj lahko tako škodujete sebi ali nerojenemu otroku.**
- Zdravila, ki vsebujejo valproat, lahko povzročijo malformacije in težave v zgodnjem razvoju otrok, v kolikor so tem zdravilom izpostavljeni v maternici.
- Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Če imate kakršnokoli vprašanje o tem, katera kontracepcijska metoda je primerna za vas, se posvetujte z zdravnikom.
- Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če ste zanosili, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če nameravate zanositi. Vaš zdravnik bo nujno proučil vaše zdravljenje.
- V kolikor imate kakršnokoli vprašanje o svojem zdravljenju ali kontracepciji, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Po oceni podatkov o tveganjih uporabe valproata med nosečnostjo so bila priporočila o uporabi valproata pri ženskah in dekletih posodobljena:

- Za zdravljenje epilepsije in bipolarni motnje pri bolnicah, ki lahko zanosijo
 - Za zdravljenje epilepsije in bipolarni motnje predpisujte zdravila, ki vsebujejo valproat, le, v kolikor druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenaša.
 - Bolnicam, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo valproat, svetujte, naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo.
 - Zagotovite, da zdravljenje epilepsije ali bipolarni motnje nadzoruje zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem teh bolezni.
 - V kolikor bolnica med zdravljenjem z valproatom zanositi ali namerava zanositi, po presoji uvedite alternativno zdravljenje. Redno ocenjujte potrebo po zdravljenju ter razmerje med koristmi in tveganji pri bolnicah, ki jemljejo valproat, in dekletih, ki so dosegla puberteto.
 - Seznanite bolnice s tveganji jemanja valproata med nosečnostjo.

- Za preprečevanje migrene (v državah, kjer je odobrena uporaba za ta namen)
 - Ne predpisujte valproata bolnicam, ki lahko zanosijo, če ne uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode, ali nosečnicam – tovrstna uporaba je zdaj kontraindicirana.
 - Izključite nosečnost, preden pri bolnici uvedete zdravljenje migrene z valproatom.
 - Če je bolnica noseča ali namerava zanositi, prekinite zdravljenje z valproatom.
 - Zagotovite, da se bolnice, ki lahko zanosijo, zavedajo, da morajo ves čas zdravljenja uporabljati kontracepcijo.
 - Seznanite bolnice s tveganji jemanja valproata med nosečnostjo.

Zdravstveni delavci v EU bodo prejeli pismo za zdravstvene delavce in dodatno izobraževalno gradivo v zvezi s temi priporočili.

Referenčna 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 julij; 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 julij; 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* 2013 april 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 oktober; 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.

Več o zdravilih

Zdravila, ki vsebujejo valproat, se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in bipolarni motnje. V nekaterih državah članicah EU so odobrena tudi za preprečevanje migrenskih glavobolov.

Na ovojnicah so kot zdravilne učinkovine navedeni valprojska kislina, natrijev valproat, seminatrijev valproat ali valpromid.

Zdravila, ki vsebujejo valproat, so bila z nacionalnimi postopki odobrena v vseh državah članicah EU ter na Norveškem in v Islandiji. Tržijo se pod različnimi tržnimi imeni, vključno z naslednjimi: 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 in Valhel.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo valproat, se je začel oktobra 2013 na zahtevo regulatorne agencije Združenega kraljestva za zdravila in zdravstvene pripomočke (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, in sicer po objavi novih podatkov o tveganju malformacij in težav v razvoju pri otrocih, ki so bili izpostavljeni valproatu v maternici.

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), odbor Evropske agencije za zdravila, zadolžen za ocenjevanje vprašanj v zvezi z varnostjo zdravil za uporabo v humani medicini, ki je pripravil sklop priporočil. Ker so vsa zdravila, ki vsebujejo valproat, v EU odobrena na nacionalni ravni, so bila priporočila posredovana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) za stališče. Skupina CMDh, organ, ki predstavlja vse države članice EU, je odgovorna za zagotavljanje usklajenih varnostnih standardov po vsej EU za zdravila, odobrena z nacionalnimi postopki.

Stališče skupine CMDh je bilo sprejeto soglasno, priporočila o uporabi valproata pri ženskah in dekletih pa bodo države članice EU uveljavile v skladu s sprejetim časovnim razporedom.

Stopite v stik z našim tiskovnim predstavnikom

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu