



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.5.2018  
EMA/375438/2018

## Kiideti heaks valproaadiga rasedusaegse kokkupuute vältimise uued meetmed

Liikmesriikide esindajad leppisid kokku uued piirangud ja rasedusennetuskava

21. mail 2018 kiitis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm<sup>1</sup> heaks uued meetmed, et vältida loote kokkupuudet valproaati sisaldavate ravimitega, sest valproaadiga kokku puutunud lootel on väärendite ja arenguhäirete tekke suur risk.

Valproaati sisaldavad ravimid on Euroopa Liidus riiklikult heaks kiidetud epilepsia ja bipolaarse häire raviks ning mõnes riigis migreeni ennetamiseks. Uued meetmed hõlmavad selliste ravimite rasedusaegse kasutamise keelamist migreeni või bipolaarse häire korral ja epilepsia raviks, v.a kui muu efektiivne ravi puudub.

Peale selle ei tohi neid ravimeid kasutada rasestumisvõimelised naispatsiendid, v.a kui uue rasedusennetuskava tingimused on täidetud. Kava eesmärk on tagada, et patsiendid teadvustavad täielikult riske ja vajadust vältida rasestumist.

Samuti tuleb ravimipakenditele lisada rasedusaegsete riskide visuaalne hoiatus (raamitud tekst ja võimalikud muud elemendid, nt hoiatussümbol) ning pakendile kinnitatud ja koos ravimiga väljastatavatele patsiendikaartidele tuleb lisada hoiatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustus teabe läbivaatamise korraldanud ja uued meetmed soovitanud ravimiohutuse riskihindamise komiteega, et kuigi olid olemas [varasemad soovitused](#) eesmärgiga tagada patsientide parem teavitamine nende ravimite riskidest, ei saanud paljud naised endiselt õiget ega õigeaegset teavet. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma heakskiidetud uute meetmetega täiendatakse seega varasemaid valproaadi kasutamise piiranguid ja naistele riskide teatamise nõudeid.

Nende ravimite turustajad peavad tegema ka riskide olemuse ja ulatuse täiendavad uuringud ning jälgima toimuvat valproaatravi ja valproaadi rasedusaegse kasutamise pikaajalist mõju.

---

<sup>1</sup> Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike, Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav ravimite reguleerimise organ.



Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvamus võeti vastu hääleteenamusega, saadeti see Euroopa Komisjonile, kes tegi kogu Euroopa Liidus kehtiva lõpliku õiguslikult siduva otsuse.

### Teave patsientidele ja tervishoiutöötajatele

- Valproaati sisaldavaid ravimeid on Euroopa Liidu liikmesriikides aastaid turustatud epilepsia, bipolaarse häire ja mõnes riigis migreeni raviks. Teadaolevalt võivad need ravimid rasedusaegsel kasutamisel põhjustada vääramisi ja kaasasündinud arenguhäireid.
- Kuigi olid olemas meetmed eesmärgiga tagada naiste parem teavitamine nendest riskidest ja vältida valproaadi kasutamist naissoost patsientidel, v.a kui ravialternatiivide puudumisel, nähtub tõenditest, et patsiendid ei saa endiselt vajalikku teavet.
- Valproaati sisaldavad ravimid on seepärast nüüd vastunäidustatud (neid ei tohi kasutada) rasedustõimega naistel, v.a kui täidetakse spetsiaalse **rasedusennetuskava** tingimusi, muu hulgas järgmisi:
  - patsiendi rasedustõime *hindamine*;
  - *rasedustestid* enne ravi alustamist ja ravi ajal, vastavalt vajadusele;
  - *nõustamine* valproaatravi riskide kohta ja vajaduse kohta kasutada ravi ajal *efektiivseid rasedustõimevastaseid vahendeid*;
  - *toimuva ravi läbivaatamine* eriarsti poolt vähemalt kord aastas;
  - uue *riskide kinnitusevormi* kasutuselevõtt, mille patsient ja ravimi määraja täidavad ravi iga-aastaselt läbivaatamisel, kinnitades, et patsiendile on antud asjakohane teave ja patsient on seda mõistnud.
- Nagu varemgi, tohib valproaatravi alustada üksnes siis, kui puuduvad sobivad ravialternatiivid, sealhulgas puberteedieelsetel tüdrukutel.
- Valproaat on **raseduse** ajal vastunäidustatud ning rasedust kavandavatel naistel tuleb eriarstiga konsulteerides leida ravialternatiiv; samas võib olla väike arv selliseid epilepsiaga naispatsiente, kellel puuduvad sobivad ravialternatiivid valproaadile ning keda tuleb asjakohasel viisil toetada ja nõustada.
- Nende uute tingimuste kajastamiseks muudetakse **ravimiteavet** (pakendi infolehte patsientidele ja ravimi omaduste kokkuvõtet tervishoiutöötajatele) ning ravimipakendeid, lisades **visuaalse hoiatuse** – raamitud teksti koos võimalike muude elementidega (nt sümbol). Visuaalse hoiatuse üksikasjad otsustavad liikmesriikide ravimiametid vastavalt riigi olukorrale.
- Ajakohastatakse ka **teabematerjale** ehk juhendeid patsientidele ja arstidele, et kajastada praegust olukorda ja esitada vanuserühmadele kohandatud teave. Peale selle kinnitatakse pakenditele **patsiendi hoiatuskaart**, et apteekrid saaksid seda ravimi väljastamisel patsiendiga arutada.
- On oluline, et patsiendid arutaksid kõiki ravimiga seotud küsimusi asjakohase tervishoiutöötajaga. **Naised ja tüdrukud, kellele on määratud valproaatravi, ei tohi lõpetada ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib kahjustada neid või loodet.**
- Lisateave tervishoiutöötajale avaldatakse riigi tasandil kohe, kui soovitusel jõustatakse.

---

Kiideti heaks valproaadiga rasedusaegse kokkupuute vältimise uued meetmed

Valproaadi turustajad on kohustatud tegema valproaadi riskide olemuse ja ulatuse **täiendavad uuringud** ning jälgima toimuvat valproaatravi ja valproaadi rasedusaegse kasutamise pikaajalist mõju. Muu hulgas peavad nad tegema tervishoiutöötajate ja patsientide küsitlusuuringud, et hinnata uute meetmete kasutamise ulatust ja efektiivsust, kirjeldama olemasolevatest registritest pärit andmete alusel täiendavalt väärendit fetaalne antikonvulsandi sündroom lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal valproaati, ning võrdlema seda muude epilepsiaravimitega. Samuti hõlmavad uuringud retrospektiivset vaatlusuuringut, et leida, kas valproaadi kasutamine meestel on seotud järglaste väärendite ja arenguhäirete (sh autismi) riskiga, ning vaatlusuuringut eesmärgiga hinnata ja tuvastada valproaatravi katkestamise ja asendamise parim tava.

Peale selle peab nende ravimite kõigil turustajatel olema **riskijuhtimiskava**, milles sätestatakse ravimi võimalikult ohutu kasutamise meetmed.

#### *Soovituste alused*

Meetmed põhinevad kättesaadavate teaduslike tõendite, sealhulgas ravimikasutusuuringute ning ravimi toime kliiniliste ja laboriandmete läbivaatamisel. Läbivaatamismenetluse ajal konsulteeris ravimiohutuse riskihindamise komitee rohkesti ka tervishoiutöötajate ja patsientidega, sealhulgas valproaadi rasedusaegsest kasutamisest mõjutatud naiste ja lastega, kasutades kirjalikke arvamusi, ning eksperdikohtumisi, kohtumisi sidusrühmadega (sh tervishoiutöötajate, patsiendiorganisatsioonide, patsientide ja nende perekondadega) ning [avalikku arutelu](#).

---

### **Ravimite lisateave**

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

Need ravimid võivad toimeainena sisaldada valproehapet, magneesiumvalproaati, naatriumvalproaati, seminaatriumvalproaati või valpromiidi.

Valproaati sisaldavad ravimid on riiklike menetlustega heaks kiidetud kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ning Norras ja Islandil. Neid turustatakse mitme raviminimetuse, näiteks järgmiste all: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Dplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro ja Valprolek.

### **Menetluse lisateave**

Valproaati sisaldavate ravimite läbivaatamine algas 9. märtsil 2017 Prantsusmaa ravimiameti (ANSM) taotlusel kooskõlas [direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 31](#).

Esmase läbivaatamise tegi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitused. Komitee soovitused saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu seisukoha. Koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ. See vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloo riiklike menetluste kaudu.

---

Kiideti heaks valproaadiga rasedusaegse kokkupuute vältimise uued meetmed

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis seisukoha vastu häälteenamusega, edastati see Euroopa Komisjonile, kes tegi 31. mail 2018 kogu Euroopa Liidus õiguslikult siduva otsuse.