



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 21. novembrī
EMA/709243/2014

CMDh piekrīt pastiprināt brīdinājumus par valproāta zāļu lietošanu sievietēm un meitenēm

Lai sievietes būtu labāk informētas par valproāta riskiem, lietojot grūtniecības laikā, un kontracepcijas nepieciešamību

CMDh*, ES dalībvalstis pārstāvošā regulējošā institūcija, ir piekritusi pastiprināt brīdinājumus par valproāta zāļu lietošanu sievietēm un meitenēm, jo bērniem, kas dzemdē pakļauti valproāta iedarbībai, ir anomāliju un attīstības traucējumu risks. Brīdinājumu mērķis ir nodrošināt, lai pacienti zinātu par riskiem un lietotu valproātu tikai skaidras nepieciešamības gadījumā.

Ārsti ES ir brīdināti valproātu neizrakstīt epilepsijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai grūtniecēm, sievietēm, kuras var palikt stāvoklī, vai meitenēm, ja vien citas ārstēšanas nav efektīvas vai netiek panestas. Tās, kurām valproāts ir vienīgā iespēja epilepsijas vai bipolāru traucējumu ārstēšanai, ir jābrīdina, ka jālieto efektīva kontracepcija un ārstēšana jāuzsāk un jāpārtrauc ārstam, kam ir pieredze šo slimību ārstēšanā.

Sievietes un meitenes, kurām ir izrakstīts valproāts, nedrīkst pārtraukt zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu, jo šāda rīcība var kaitēt pacientēm vai nedzimušajam bērnam.

Valstīs, kur valproāta zāles ir reģistrētas migrēnas profilaksei, šim nolūkam valproātu nedrīkst lietot grūtnieces, un pirms profilaktiskas migrēnas ārstēšanas ārstam ir jāizslēdz grūtniecība. Ārsti nedrīkst izrakstīt valproātu migrēnas profilaksei sievietēm, kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Šīs rekomendācijas seko pārskatam par nesenajiem pētījumiem, kuros 30 līdz 40 % pirmsskolas vecuma bērnu, kuri dzemdē pakļauti valproāta iedarbībai, atklāti attīstības traucējumi, tostarp aizkavēta staigāšana un runāšana, atmiņas traucējumi, apgrūtināta runa un valoda, kā arī zemākas intelektuālās spējas.^{1,2,3,4,5}

Iepriekšējos datos redzams, ka bērniem, kuri dzemdē pakļauti valproāta iedarbībai, ir palielināts autistiskā spektra traucējumu (aptuveni 3 reizes lielāks par vispārējo populāciju) un bērības autisma (5 reizes lielāks par vispārējo populāciju) risks. Vēl ir ierobežoti dati, kas liecina, ka bērniem, kuri dzemdē pakļauti valproāta iedarbībai, ir lielāka iespēja attīstīties uzmanības deficīta hiperaktivitātes traucējumiem (ADHD).^{6,7,8}

* Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa



Turklāt bērniem, kuri dzemdē pakļauti valproāta iedarbībai, salīdzinot ar 2 līdz 3 % risku bērniem vispārējā populācijā, ir aptuveni 11 % risks būt anomālijām dzimšanās brīdī (piemēram, nervu caurulītes defekti un šķeltas aukslējas).⁹

Ārstiem ir jānodrošina, ka pacienti ir atbilstoši informēti par riskiem, lietojot valproātu grūtniecības laikā, un sieviešu dzimuma pacientēm, kurām var būt bērni, regulāri jāpārskata ārstēšanas nepieciešamība. Vēl ārstiem jebkurai sieviešu dzimuma pacientei, kura paliek stāvoklī vai kura plāno palikt stāvoklī, un meitenēm, kuras sasniedz pubertāti, atkārtoti jāizvērtē valproāta zāļu ieguvumu un risku attiecība.

Valproāta pārskatīšanu veica Eiropas Zāļu aģentūras Farmakovigilances un risku novērtēšanas komiteja (PRAC), pēc tam CMDh apstiprināja PRAC rekomendācijas.

Atbilstoši apstiprinātajam grafikam valproāta lietošanas ieteikumi tiks ieviesti ES dalībvalstīs.

Informācija pacientiem

- **Nepārtrauciet valproāta zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu, jo šāda rīcība var kaitēt jums vai jūsu nedzimušajam bērnam.**
- Valproāta zāļu lietošana var radīt bērna anomālijas vai agrīnas attīstības traucējumus, ja bērni dzemdē tiek pakļauti šo zāļu iedarbībai.
- Ja jūs varat palikt stāvoklī, jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja jums ir kādi jautājumi par to, kura kontracepcijas metode jums ir piemērota, konsultējieties ar savu ārstu.
- Ja jūs paliekat stāvoklī, domājat, ka varētu būt stāvoklī, vai plānojat grūtniecību, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts nekavējoties pārskatīs jūsu ārstēšanu.
- Ja jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu vai kontracepciju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Izvērtējot datus par valproāta lietošanas riskiem grūtniecības laikā, atjaunināti ieteikumi valproāta lietošanai sievietēm un meitenēm:

- epilepsijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai sieviešu dzimuma pacientēm reproduktīvā vecumā:
 - epilepsijas un bipolāru traucējumu ārstēšanai izrakstiet valproāta zāles tikai tad, ja citas ārstēšanas nav efektīvas vai netiek panestas;
 - pacientēm, kuras lieto valproāta zāles, iesakiet efektīvu kontracepciju, ko lietot ārstēšanas laikā;
 - pārliecinieties, ka epilepsijas vai bipolāru traucējumu ārstēšanu pārtrauga ārsts, kurš ir pieredzējis šādu slimību ārstēšanā;
 - apsveriet alternatīvas ārstēšanas, ja sieviešu dzimuma pacientei iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, kamēr tiek veikta ārstēšana ar valproātu; sieviešu dzimuma pacientēm, kuras lieto valproātu, un meitenēm, kuras sasniedz pubertāti, regulāri pārskatiet ārstēšanas nepieciešamību un izvērtējiet ieguvumu un riska attiecību;
 - informējiet pacientus par valproāta riskiem, lietojot grūtniecības laikā.

- migrēnas profilaksei (valstīs, kur šī lietošana ir reģistrēta):
 - valproātu nedrīkst izrakstīt sievietēm dzimuma pacientēm reproduktīvā vecumā, ja viņas nelieto efektīvas kontracepcijas metodes vai jau ir stāvoklī — šāds lietojums tagad ir kontrindicēts;
 - pirms sievietes dzimuma pacientei uzsākt ārstēšanu ar valproātu migrēnas profilaksei, izslēdziet grūtniecību;
 - ja iestājas grūtniecība vai tā tiek plānota, pārtrauciet ārstēšanu ar valproātu;
 - pārliecinieties, ka sievietes dzimuma pacientes reproduktīvā vecumā ir informētas par nepārtrauktu kontracepcijas lietošanu ārstēšanas laikā;
 - informējiet pacientus par valproāta riskiem, lietojot grūtniecības laikā.

Veselības aprūpes speciālistiem ES tiks nosūtīta informācija tieši veselības aprūpes speciālistam un papildu izglītojošais materiāls par šīm rekomendācijām.

Atsauces

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.

Papildu informācija par zālēm

Valproāta zāles lieto, lai ārstētu epilepsiju un bipolāros traucējumus. Dažās ES dalībvalstīs tās ir arī reģistrētas migrēnas galvassāpju profilaksei.

Uz iepakojuma norādītās aktīvās vielas ir valproiskābe, nātrijs valproāts, valproāta seminātrijs sāls un valpromīds.

Valproāta zāles ir reģistrētas nacionālajā procedūrā visās ES dalībvalstīs, kā arī Norvēģijā un Islandē. Tās tiek pārdotas ar vairākiem tirdzniecības nosaukumiem, tostarp: *Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Dplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil* un *Valhel*.

Vairāk par procedūru

Valproāta zāļu pārskatīšana tika uzsākta 2013. gada oktobrī pēc Apvienotās Karalistes Regulējošās aģentūras zāļu un veselības aprūpes produktu jomā (*MHRA*) pieprasījuma atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam, ievērojot jaunu datu publikāciju par anomāliju un attīstības traucējumu riskiem bērniem, kuri dzemdē pakļauti valproāta iedarbībai.

Pārskatīšanu vispirms veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir Eiropas Zāļu aģentūras Komiteja, kura ir atbildīga par cilvēkiem paredzēto zāļu drošības jautājumu izvērtēšanu, kas sagatavoja ieteikumu kopu. Tā kā visā ES valproāta zāles ir reģistrētas nacionāli, *PRAC* ieteikumi tika nosūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), lai iegūtu viedokli. *CMDh*, ES dalībvalstis pārstāvoša institūcija, ir atbildīga par nacionālajās procedūrās reģistrēto zāļu drošības standartu vienādošanu visā ES.

CMDh viedokli apstiprināja vienbalsīgi un atbilstoši apstiprinātajam grafikam, valproāta lietošanas ieteikumi tiks ieviesti ES dalībvalstīs.

Sazinieties ar mūsu preses sekretāri

Monika Benstetter

Tālr.: (+44 0) 20 3660 8427

E-pasta adrese: press@ema.europa.eu