



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 listopada 2014 r.
EMA/709243/2014

Zgoda CMDh na wzmocnienie ostrzeżenia dotyczącego stosowania leków zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt

Kobiety powinny być lepiej poinformowane o ryzyku związanym ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży oraz o konieczności stosowania antykoncepcji

CMDh*, organ nadzorujący reprezentujący państwa członkowskie UE, zgodziła się na wzmocnienie ostrzeżenia dotyczącego stosowania leków zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt ze względu na ryzyko wystąpienia wad i problemów rozwojowych u niemowląt, które są narażone na walproinian w łonie matki. Ostrzeżenia mają na celu dopilnowanie, aby pacjentki były świadome zagrożeń i aby przyjmowały walproinian tylko wtedy, gdy będzie to bezwzględnie konieczne.

Obecnie lekarzom w UE zaleca się, aby nie przepisywali walproinianu w leczeniu epilepsji lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u kobiet w ciąży, kobiet mogących zajść w ciążę lub u dziewcząt, chyba że inne metody leczenia będą nieskuteczne lub nietolerowane. Pacjentki, dla których przyjmowanie walproinianu jest jedyną skuteczną metodą leczenia epilepsji lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, powinny zostać poinformowane o skutecznych metodach antykoncepcji, a leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu tych schorzeń.

Kobiety i dziewczęta, którym przepisano walproinian, nie powinny przerywać przyjmowania leków bez konsultacji z lekarzem, ponieważ mogłyby zaszkodzić sobie lub nienarodzonemu dziecku.

W krajach, w których leki zawierające walproinian są również dopuszczone do stosowania w zapobieganiu migrenie, nie wolno stosować walproinianu w tym celu u kobiet w ciąży, a przed rozpoczęciem leczenia zapobiegawczego migreny lekarze powinni wykluczyć ciążę. Lekarzom nie wolno przepisywać walproinianu w zapobieganiu migrenie u kobiet, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

Zalecenia te wynikają z przeglądu najnowszych wyników badań, w których wykazano występowanie problemów rozwojowych u 30–40% dzieci w wieku przedszkolnym narażonych na walproinian w łonie matki, w tym opóźnione rozpoczęcie chodzenia i mówienia, problemy z pamięcią, trudności z mówieniem i posługiwaniem się językiem oraz mniejsze zdolności intelektualne.^{1,2,3,4,5}

* Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi



Z wcześniejszych danych wynika, że u dzieci narażonych na walproinian w łonie matki występuje również zwiększone ryzyko wystąpienia chorób spektrum autystycznego (około 3 razy większe niż w populacji ogólnej) i autyzmu dziecięcego (5 razy większe niż w populacji ogólnej). Dostępne są także ograniczone dane, zgodnie którymi u dzieci narażonych na walproinian w łonie matki istnieje większe ryzyko wystąpienia objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).^{6,7,8}

Ponadto u dzieci narażonych na walproinian w łonie matki istnieje 11-procentowe ryzyko wystąpienia wad rozwojowych w chwili urodzenia (np. wad cewy nerwowej i rozszczepu podniebienia)⁹ w porównaniu z ryzykiem u dzieci w populacji ogólnej wynoszącym 2–3%.

Lekarze powinni upewnić się, że ich pacjentki są odpowiednio poinformowane o zagrożeniach wynikających z przyjmowania walproinianu podczas ciąży i powinni regularnie oceniać konieczność leczenia kobiet mogących zajść w ciążę. Lekarze powinni również dokonać ponownej oceny stosunku korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających walproinian u każdej kobiety, która zajdzie w ciążę lub to planuje, oraz u dziewcząt w okresie dojrzewania.

Ponowną ocenę walproinianu przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, a w jej następstwie CMDh zatwierdziła zalecenia PRAC.

Zalecenia dotyczące stosowania walproinianu u kobiet i dziewcząt zostaną wdrożone przez państwa członkowskie UE zgodnie z przyjętym terminarzem.

Informacje dla pacjentów

- **Nie należy przerywać stosowania leku zawierającego walproinian bez konsultacji z lekarzem, ponieważ może to zaszkodzić pacjentce lub nienarodzonemu dziecku.**
- Leki zawierające walproinian mogą spowodować wystąpienie wad rozwojowych i problemów w fazie wczesnego rozwoju u dzieci, jeśli zostaną one narażone na te leki w łonie matki.
- Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących odpowiedniej metody antykoncepcji należy zasięgnąć porady lekarza.
- W przypadku zajścia w ciążę, możliwości zajścia w ciążę lub planowania ciąży należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Lekarz dokona pilnej weryfikacji leczenia.
- Z wszelkimi pytaniami dotyczącymi leczenia lub metod antykoncepcji należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

Po dokonaniu oceny danych odnośnie do ryzyka wynikającego ze stosowania walproinianu w czasie ciąży zaktualizowano zalecenia dotyczące stosowania walproinianu u kobiet i dziewcząt:

- w leczeniu epilepsji oraz zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u kobiet, które mogą zajść w ciążę:
 - leki zawierające walproinian należy przepisywać w leczeniu epilepsji i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wyłącznie wtedy, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub nietolerowane;

- pacjentkom przyjmującym leki zawierające walproinian należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji na czas leczenia;
- leczenie epilepsji lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego powinno być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu tych schorzeń;
- jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub to planuje podczas leczenia z zastosowaniem walproinianu, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody leczenia; należy regularnie dokonywać oceny konieczności leczenia oraz stosunku korzyści i ryzyka stosowania walproinianu u przyjmujących go kobiet oraz dziewcząt w okresie dojrzewania;
- należy informować pacjentki o ryzyku wynikającym z przyjmowania walproinianu w czasie ciąży;
- w zapobieganiu migrenie (w krajach, w których takie zastosowanie jest zatwierdzone):
 - nie należy przepisywać walproinianu kobietom, które mogą zajść w ciążę, jeśli nie stosują skutecznej metody antykoncepcji lub jeśli już są w ciąży — stosowanie leku w takich okolicznościach jest teraz przeciwwskazane;
 - przez rozpoczęciem leczenia migreny z zastosowaniem walproinianu u pacjentki należy wykluczyć ciążę;
 - w przypadku zajścia w ciążę lub jej planowania przez pacjentkę należy przerwać leczenie z zastosowaniem walproinianu;
 - należy poinformować pacjentki, które mogą zajść w ciążę, że podczas leczenia nie powinny przerywać stosowania antykoncepcji;
 - należy informować pacjentki o ryzyku wynikającym z przyjmowania walproinianu w czasie ciąży.

Personel medyczny w UE otrzyma list do personelu medycznego oraz dodatkowe materiały edukacyjne dotyczące tych zaleceń.

Piśmiennictwo

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S *i wsp.* 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 *i wsp.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J *i wsp.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M *i wsp.* 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 *i wsp.* 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 *i wsp.* 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 *i wsp.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15

8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N i wsp. 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 i wsp. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.

Więcej informacji o leku

Leki zawierające walproinian stosuje się w leczeniu epilepsji i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. W niektórych państwach członkowskich UE są one również zatwierdzone w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy.

Składniki czynne wymienione na opakowaniach to kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian półsodowy lub walpromid.

Leki zawierające walproinian zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych we wszystkich państwach członkowskich UE, a także w Norwegii i na Islandii. Są one dostępne w obrocie pod wieloma nazwami handlowymi, między innymi: 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.

Więcej informacji o procedurze

Ponowną ocenę leków zawierających walproinian rozpoczęto w październiku 2013 r. na wniosek brytyjskiej agencji nadzorującej leki i produkty medyczne (ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE po opublikowaniu nowych danych dotyczących ryzyka wystąpienia wad i problemów rozwojowych u małych dzieci narażonych na walproinian w łonie matki.

Ponowną ocenę początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) — Komitet Europejskiej Agencji Leków odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Ponieważ wszystkie leki zawierające walproinian zostały dopuszczone do obrotu w UE w drodze procedur krajowych, zalecenia PRAC zostały przekazane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh), aby przyjęła stanowisko w tej sprawie. CMDh, jako organ reprezentujący państwa członkowskie UE, jest odpowiedzialna za ujednolicenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Stanowisko CMDh zostało przyjęte w drodze konsensusu, a zalecenia dotyczące stosowania walproinianu u kobiet i dziewcząt zostaną wdrożone przez państwa członkowskie UE zgodnie z przyjętym terminarzem.

Dane kontaktowe naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu