



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 listopad 2014  
EMA/709243/2014

## CMDh zatwierdza zaostrożenie ostrzeżeń dla stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt

Kobiety powinny być lepiej informowane o ryzyku stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian w czasie ciąży i konieczności stosowania antykoncepcji

CMDh, \* ciało regulacyjne reprezentujące państwa członkowskie UE, zatwierdziła zaostrożenie ostrzeżeń dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt z powodu możliwości powstawania wad wrodzonych i rozwojowych u niemowląt, które były narażone na działanie walproinianu w łonie matki. Ostrzeżenia mają zapewnić, że pacjentki będą świadome ryzyka i będą przyjmowały walproinian tylko wtedy, kiedy będzie to absolutnie konieczne.

Lekarzom w UE zaleca się zaprzestanie przepisywania walproinianu na padaczkę lub chorobę dwubiegunową u kobiet lub dziewcząt, które mogą zajść w ciążę, chyba że inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub nie będą tolerowane przez pacjentkę. Pacjentkom, dla których walproinian jest jedyną opcją leczenia padaczki lub choroby dwubiegunowej, należy doradzić stosowanie środków antykoncepcyjnych, a leczenie powinno zostać podjęte wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tego rodzaju schorzeń.

Kobiety i dziewczęta, którym przepisano walproinian nie powinny przerywać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem, ponieważ może to zaszkodzić im, lub ich nienarodzonym dzieciom.

W państwach, gdzie produkty lecznicze zawierające walproinian zostały dopuszczone do obrotu jako lek zapobiegający migrenom, walproinian nie może być stosowany w tym celu przez kobiety w ciąży, a lekarze powinni przed rozpoczęciem prewencyjnego leczenia migreny za pomocą leku wykluczyć ciążę. Nie wolno przepisywać walproinianu na migreny kobietom, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Powyższe zalecenia zostały sformułowane na podstawie przeglądu danych z najnowszych badań, w których wykazano problemy rozwojowe u 30 do 40% dzieci w wieku przedszkolnym, które były narażone na działanie walproinianu w łonie matki, które obejmowały takie problemy, jak opóźnione rozpoczynanie chodzenia i mówienia, problemy z pamięcią, mową i językiem, oraz zmniejszone możliwości intelektualne.<sup>1,2,3,4,5</sup>

\* Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi



Wcześniejsze dane wykazały, że dzieci narażone na działanie walproinianu w łonie matki, także były bardziej narażone na występowanie cech autystycznych (ok. trzykrotnie wyższe niż w przypadku populacji ogólnej) oraz autyzmu dziecięcego (pięciokrotnie wyższe niż w przypadku populacji ogólnej). Istnieją także ograniczone dane sugerujące, że dzieci narażone na działanie walproinianu w łonie matki, częściej wykazują objawy zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder; ADHD).<sup>6,7,8</sup>

Ponadto, u dzieci narażonych na działanie walproinianu w łonie matki występuje 11% ryzyko wystąpienia wad wrodzonych (np. wady cewy nerwowej i rozszczepienie podniebienia)<sup>9</sup> w porównaniu z 2-3% ryzyka dla dzieci w populacji ogólnej.

Lekarze powinni upewnić się, że pacjentki zostały odpowiednio poinformowane o ryzyku przyjmowania walproinianu w trakcie ciąży, oraz regularnie analizować konieczność dla tego rodzaju leczenia u pacjentek, które mogą zajść w ciążę. Lekarze powinni także przeprowadzać ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla stosowania walproinianu u pacjentek płci żeńskiej, które zachodzą lub planują zajście w ciążę oraz dla dziewcząt wchodzących w okres dojrzewania.

Przegląd danych dla walproinianu przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków (ang. Pharmacovigilance and Risks Assessment Committee; PRAC), na podstawie którego CMDh zaakceptowała zalecenia Komitetu.

Zalecenia odnośnie stosowania walproinianu u kobiet i dziewcząt zostaną wdrożone przez państwa członkowskie zgodnie z ustalonymi terminami.

### Informacje dla pacjentów

- **Nie należy przerywać stosowania leku valproate bez konsultacji z lekarzem, ponieważ może to zaszkodzić tobie, lub twojemu nienarodzonemu dziecku.**
- Produkty lecznicze zawierające walproinian mogą powodować wady wrodzone i problemy na wczesnym etapie rozwoju u dzieci, które zostały narażone na jego działanie w łonie matki.
- Jeśli możliwe jest zajście w ciążę, należy stosować skuteczną antykoncepcję. W przypadku wątpliwości jaka metoda antykoncepcji jest najodpowiedniejsza dla ciebie - porozmawiaj z lekarzem.
- Poinformuj lekarza jak najszybciej o zajściu w ciążę, w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę lub jeśli planujesz zajść w ciążę. Lekarz natychmiast dostosuje twoje leczenie.
- W przypadku pytań odnośnie leczenia lub antykoncepcji, należy omówić je z lekarzem lub farmaceutą.

### Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

Po przeprowadzeniu oceny danych dotyczących ryzyka stosowania walproinianu w trakcie ciąży, zaktualizowano zalecenia dla stosowania leku u kobiet i dziewcząt w ciąży:

- W leczeniu padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentek, które mogą zajść w ciążę:
  - Produkty lecznicze zawierające walproinian należy przepisywać jedynie na padaczkę i chorobę afektywną dwubiegunową w przypadku, kiedy inne formy leczenia nie są skuteczne, lub nie są dobrze tolerowane.

- Należy doradzać pacjentkom przyjmującym walproinian w zakresie stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Leczenie padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tych chorób.
- W przypadku pacjentek, które zająd w ciążę lub planują zajście w ciążę w trakcie leczenia walproinianem, należy rozpatrzyć alternatywne metody leczenia. Należy regularnie analizować konieczność badania i przeprowadzać nową analizę stosunku korzyści do ryzyka dla kobiet i dziewcząt w okresie dojrzewania przyjmujących walproinian.
- Należy informować pacjentki o ryzyku stosowania walproinianu w okresie ciąży.
- W zapobieganiu migrenom (w państwach gdzie takie stosowanie jest dopuszczone)
  - Nie należy przepisywać walproinianu pacjentkom, które mogą zajść w ciążę, a nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, lub jeśli już są w ciąży – takie stosowanie jest obecnie przeciwwskazane.
  - Przed rozpoczęciem leczenia migreny za pomocą walproinianu w przypadku pacjentek należy wykluczyć ciążę.
  - W przypadku zajścia w ciążę, lub zaplanowania ciąży należy przerwać leczenie walproinianem.
  - Należy się upewnić, że pacjentki, które mogą zajść w ciążę są świadome, że w trakcie leczenia muszą stosować antykoncepcję.
  - Należy informować pacjentki i ryzyku jakie się wiąże ze stosowaniem walproinianu w okresie ciąży.

Przedstawiciele zawodów medycznych w UE otrzymają komunikat dotyczący bezpieczeństwa wraz z dodatkowymi materiałami edukacyjnymi odnośnie nowych zaleceń.

#### Bibliografia:

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 6years. *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.

---

### **Dodatkowe informacje o leku**

Produkty lecznicze zawierające walproinian są stosowane w leczeniu padaczki, choroby afektywnej dwubiegunowej. W niektórych państwach członkowskich UE są także dopuszczone we wskazaniu do zapobiegania migrenom.

Substancje czynne podane na opakowaniu to kwas walproinowy, walpronian sodu, walproinian semisodu lub walpromid.

Walproinian został dopuszczony do obrotu w ramach procedur narodowych we wszystkich państwach członkowskich UE oraz w Norwegii i Islandii. Lek znajduje się w obrocie pod różnymi nazwami: 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.

### **Dodatkowe informacje o procedurze**

Przegląd danych dla walproinianu rozpoczęto w październiku 2013 r. na wniosek brytyjskiej agencji leków (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, po opublikowaniu nowych danych na temat ryzyka wad wrodzonych oraz problemów rozwojowych u niemowląt narażonych na działanie walproinianu w łonie matki.

Przegląd danych po raz pierwszy został wykonany przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC), komitet EMA odpowiedzialny za kwestie bezpieczeństwa leków ludzkich, który przedstawił szereg zaleceń. Leki zawierające walproinian zostały dopuszczone w UE w ramach procedur narodowych, zalecenia PRAC przekazano do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), w celu opracowania stanowiska. CMDh, ciało reprezentujące państwa członkowskie UE, odpowiada za wprowadzanie ujednoliconych norm bezpieczeństwa w całej UE dla leków dopuszczonych w ramach procedur narodowych.

Stanowisko CMDh zostało przyjęte jednogłośnie, zalecenia dotyczące stosowania walproinianu u kobiet i dziewcząt zostaną bezpośrednio wdrożone przez państwa członkowskie zgodnie z ustalonym kalendarzem.