

2014. gada 10. decembrī

Valproātus un tam radniecīgus savienojumus saturošas zāles: patoloģiska grūtniecības iznākuma risks

Godātais veselības aprūpes speciālist!

Šī vēstule izsūtīta saskaņā ar Eiropas Zāļu aģentūru (*European Medicines Agency*, EMA) un Latvijas Zāļu valsts aģentūru (ZVA), lai pēc Eiropas vērtējumprocedūras noslēguma informētu Jūs par nozīmīgu jaunu informāciju un pastiprinātiem brīdinājumiem par valproātus saturošo zāļu (nātrija valproāts, valproiskābe, nātrija valproāta un valproiskābes maisījums molārajā attiecībā 1:1 un valpromīds) drošumu.

Kopsavilkums

- **Bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, ir augsts būtisku attīstības traucējumu risks (līdz 30–40 % gadījumu) un/vai iedzimtu patoloģiju risks (aptuveni 10 % gadījumu).**
- **Valproātu nedrīkst parakstīt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu (meitenēm, pusaudzēm un grūtniecēm), izņemot gadījumus, kad citi iespējamie ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai pacientei ir to nepanesība.**
- **Ārstēšana ar valproātu jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze epilepsijas vai bipolāru traucējumu ārstēšanā.**
- **Rūpīgi izvērtējiet valproāta terapijas radīto ieguvumu un risku, parakstot valproātu pirmoreiz, regulāri pārskatot ārstēšanu, kad meitenei iestājas pubertāte un kad sieviete plāno grūtniecību vai viņai iestājas grūtniecība.**
- **Jums jānodrošina, lai visas pacientes būtu informētas par un izprastu:**
 - ar valproātu saistīto risku grūtniecības laikā;
 - nepieciešamību izmantot efektīvas kontracepcijas metodes;
 - nepieciešamību regulāri pārskatīt ārstēšanu;
 - nepieciešamību steidzami konsultēties ar ārstu, ja tiek plānota grūtniecība vai iestājas grūtniecība.

Papildu informācija par drošuma apdraudējumu un ieteikumi

Patoloģiska grūtniecības iznākuma risks

Lietojot valproātu kā vienīgo līdzekli vai kombinācijā ar citām zālēm, tas ir saistīts ar patoloģiska grūtniecības iznākuma risku, kas atkarīgs no zāļu devas. Dati ļauj domāt, ka tad, ja valproātu lieto epilepsijas ārstēšanai kopā ar citām zālēm, patoloģiska grūtniecības iznākuma risks ir lielāks nekā tad, ja valproātu lieto kā vienīgās zāles.

- Iedzimtu patoloģiju risks ir aptuveni 10 %, bet pētījumi ar pirmsskolas vecuma bērniem, kas *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, liecina, ka līdz 30–40 % ir aizkavēta agrīnā attīstība, piemēram,

runāšanas un/vai staigāšanas uzsākšana, zems intelekts, sliktas valodas iemaņas un atmiņas traucējumi.^{1,2,3,4,5}

- Pētījumā ar 6 gadus veciem bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, inteligences koeficients (IQ) bija vidēji par 7–10 zemāks nekā bērniem, kuri bijuši pakļauti citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai⁶.
- Pieejamie dati liecina, ka, salīdzinot ar vispārējo pētījuma populāciju, bērni, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, ir pakļauti palielinātam autiska spektra traucējumu riskam (aptuveni trīs reizes) un autisma riskam bērnībā (aptuveni piecas reizes).
- Ierobežoti dati ļauj domāt, ka bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, varētu būt lielāka uzmanības deficīta/ hiperaktivitātes traucējumu (UDHT) simptomu rašanās iespējamība^{7,8,9}.

Ņemot vērā minēto risku sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un grūtniecības laikā, valproātu nedrīkst lietot epilepsijas vai bipolāru traucējumu ārstēšanai, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, proti, gadījumos, kad citas zāles ir neefektīvas vai nav panesamas.

Rūpīgi izvērtējiet valproāta terapijas radīto ieguvumu un risku, parakstot valproātu pirmoreiz, regulāri pārskatot ārstēšanu, kad meitenei iestājas pubertāte un kad sieviete plāno grūtniecību vai viņai iestājas grūtniecība.

Ja nozīmējat valproātu sievietei ar reproduktīvo potenciālu, viņai ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcija un jābūt pilnībā informētai par risku, kādam tiek pakļauts vēl nedzimušais bērns, ja valproāta lietošanas laikā viņai iestājas grūtniecība.

Ārstēšana grūtniecības laikā

Ja sieviete lieto valproātu epilepsijas vai bipolāru traucējumu ārstēšanai un plāno grūtniecību vai ja viņai iestājas grūtniecība, jāapsver iespēja lietot citas zāles.

Ja ārstēšanu ar valproātu turpina grūtniecības laikā:

- jālieto mazākā efektīvā deva un dienas deva jāsadala vairākās nelielās reizes devās, kas jālieto dienas laikā. Priekšroka dodama ilgstošas darbības zāļu formai;
- jāsaik specializēta prenatalā monitorēšana, lai novērotu vēl nedzimušā bērna attīstību, arī iespējamo nervu caurulītes defektu un citu patoloģiju rašanos;

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, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

- folātu piedevu lietošana pirms grūtniecības var mazināt nervu caurulītes defektu kopējo risku. Tomēr pieejamie pierādījumi neliecina, ka tas varētu novērst iedzimtās patoloģijas vai anomālijas, ko izraisa valproāta iedarbība.

Tiks atjaunināts zāļu apraksts un lietošanas instrukcija, lai tajā būtu atspoguļota pašreizējā izpratne par pieejamiem pierādījumiem un lai informācija būtu maksimāli saprotama.

Ieteicams, lai dati par grūtniecību, kad sieviete lieto valproātu, tiktu iekļauti pretepilepsijas līdzekļu un/vai grūtniecības reģistros, vai arī citādi tiktu apkopoti nacionālā līmenī.

Veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem būs pieejami izglītojošie materiāli ar informāciju par valproāta radīto risku sievietēm ar reprodūktīvo potenciālu (meitenēm, sievietēm, un grūtniecēm).

Aicinājums sniegt ziņojumus

Par jebkādam iespējamām blakusparādībām jāziņo **Zāļu valsts aģentūrai (ZVA)**, zvanot pa tālr. **+371 67078442**, sūtot pa faksu **+371 67078428** vai sūtot „**Ziņojums par zāļu blakusparādību**” (izmantojot veidlapu) pa pastu **Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003**. Ziņojumus iespējams nosūtīt arī ar interneta starpniecību no ZVA mājaslapas www.zva.gov.lv > **Vertikālā sleja lapas labajā pusē** > „**Ziņot par zāļu blakusparādību**”.

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība.

Latvijā reģistrētās valproātus saturošas zāles:

Absenor 500 mg ilgstošās darbības tabletes, Reģ. nr.: 07-0099

Convulex 100 mg/ml šķīdums injekcijām/koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, Reģ. nr.: 05-0261

Convulex 150 mg zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas, Reģ. nr.: 99-0604

Convulex 300 mg zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas, Reģ. nr.: 99-0605

Convulex 300 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai, Reģ. nr.: 99-0608

Convulex 50 mg/ml sīrups, Reģ. nr.: 99-0607

Convulex 500 mg zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas, Reģ. nr.: 99-0606

Convulex retard 300 mg ilgstošās darbības tabletes, Reģ. nr.: 03-0393

Convulex retard 500 mg ilgstošās darbības tabletes, Reģ. nr.: 03-0394

Depakine 57,64 mg/ml sīrups, Reģ. nr.: 96-0149

Depakine Chrono 300 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes, Reģ. nr.: 96-0286

Depakine Chrono 500 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes, Reģ. nr.: 96-0324

Uzņēmumu kontaktinformācija

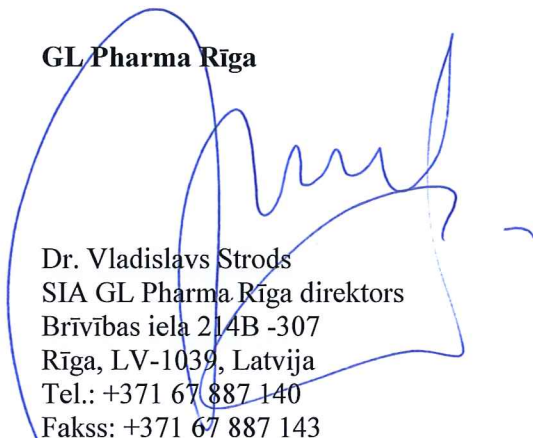
Lai saņemtu papildu informāciju, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvjiem:

Orion Pharma pārstāvniecība Latvijā



Ieva Zemīte
Orion Pharma
Biroja administratore
Tomsona 39/1-52,
Rīga, LV-1013, Latvija
Tālr. +371 674 555 69
e-pasts: parstavnieciba-latvija@orionpharma.com

GL Pharma Rīga



Dr. Vladislavs Strods
SIA GL Pharma Rīga direktors
Brīvības iela 214B -307
Rīga, LV-1039, Latvija
Tel.: +371 67 887 140
Fakss: +371 67 887 143
e-pasts: office@gl-pharma.lv

sanofi-aventis Latvia SIA



Andis Kalvišķis
Medicīnas nodaļas vadītājs
sanofi-aventis Latvia SIA
Kr. Valdemāra 33-8,
Rīga, LV-1010, Latvija
Tālr. +371 67332451
Fakss: +371 67338623
e-pasts: Pharmacovigilance.Latvia@sanofi.com

Pielikums

Attiecīgās zāļu apraksta pārskatītās sadaļas (vēstules veselības aprūpes speciālistam izplatīšanas laikā tulkojums vēl nav saskaņots Zāļu valsts aģentūrā)