

14.11.2018

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Valproāts▼: jauni lietošanas ierobežojumi; jāievieš Grūtniecības nepieļaušanas programma

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Godātais veselības aprūpes speciālist!

Reģistrācijas apliecības īpašnieki *sanofi-aventis Latvia SIA*, *G.L. Pharma GmbH* un *Orion Corporation* pēc vienošanās ar Eiropas Zāļu aģentūru (*European Medicines Agency, EMA*) un Latvijas Zāļu valsts aģentūru (ZVA) vēlas Jūs informēt par **nozīmīgām jaunām kontrindikācijām, pastiprinātiem brīdinājumiem un pasākumiem, kas veicami, lai nepieļautu valproāta iedarbību grūtniecības laikā.**

Iekļautā informācija attiecināma uz visām Latvijā reģistrētām zālēm, kas satur valproātu.

Kopsavilkums

- **Valproātu nedrīkst lietot sieviešu dzimuma bērni un sievietes ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumos, kad citi līdzekļi nav efektīvi vai ir to nepanesība.**
- **Bērniem, kuri *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, ir liels nopietnu attīstības traucējumu (līdz 30-40% gadījumu) un iedzimtu patoloģiju (aptuveni 10% gadījumu) risks.**
- **Grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir noteiktas jaunas kontrindikācijas:**
 - **Epilepsijas gadījumā**
 - valproāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav iespējama cita piemērota terapija;
 - valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti (turpmāk aprakstītie) Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi.
 - **Bipolāro traucējumu gadījumā**
 - valproāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā;
 - valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti (turpmāk aprakstītie) Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi.
- **Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras pašlaik lieto valproātu, ārstēšana var būt jāpārskata, lai nolemtu, vai tiek ievēroti (turpmāk aprakstītie) Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi.**

Grūtniecības nepieļaušanas programmas pamatinformācija:

Ārstam, kurš paraksta šīs zāles, ir jānodrošina, ka:

- katrā gadījumā sarunā ar pacientu tiek novērtēti individuālie apstākļi, lai gūtu pārliecību par līdzestību, tiek pārrunātas ārstēšanas iespējas un nodrošināta viņas izpratne par riskiem un veicamajiem pasākumiem, lai šos riskus mazinātu;
- visām pacientēm tiek novērtēts grūtniecības iestāšanās potenciāls;
- paciente saprot un akceptē iedzimtu patoloģiju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risku, arī šo risku nozīmīgumu attiecībā uz bērnu, kas *in utero* ir bijis pakļauts valproāta iedarbībai;
- paciente saprot nepieciešamību veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc vajadzības ārstēšanas laikā;
- paciente ir saņēmusi konsultāciju par kontracepciju un ka paciente ir spējīga ievērot nosacījumu nepārtraukti lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus visā ārstēšanas ar valproātu periodā;
- paciente saprot, ka ārstēšana regulāri (vismaz reizi gadā) jāpārskata speciālistam, ar pieredzi epilepsijas vai bipolāro traucējumu ārstēšanā;
- paciente saprot nepieciešamību konsultēties ar ārstu, cik drīz vien iespējams, ja viņa plāno grūtniecību, lai nodrošinātu savlaicīgu diskusiju un pāreju uz cita veida ārstēšanu pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas;
- paciente saprot nepieciešamību steidzami konsultēties ar ģimenes ārstu gadījumā, ja iestājas grūtniecība;
- paciente ir saņēmusi Informatīvo bukletu pacientēm;
- paciente ir apstiprinājusi, ka ir sapratusi ar valproāta lietošanu saistīto bīstamību un nepieciešamos piesardzības pasākumus (Informētas piekrišanas dokuments - Ikgadējā riska apzināšanās informācija meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ārstē ar valproātu).

Šie noteikumi attiecas arī uz sievietēm, kuras nav seksuāli aktīvas, izņemot gadījumus, kad ārsts uzskata, ka pārliecinošu iemeslu dēļ grūtniecības iestāšanās risks nepastāv.

Šīs vēstules pielikumā ir sniegti precīzāki norādījumi par šādām tēmām:

- valproāta lietošana sievietes dzimuma bērniem,
- nepieciešamība izslēgt grūtniecību pirms valproāta lietošanas sākuma,
- efektīvas kontracepcijas lietošana;
- ikgadēja ārstēšanas pārskatīšana no speciālista puses; Informētas piekrišanas dokumenta - ikgadējās riska apzināšanās informācija meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ārstē ar valproātu, - izmantošana (ārstēšanas sākumā un ārstēšanas pārskatīšanas laikā, vismaz reizi gadā);
- valproāta lietošana grūtniecības plānošanas un grūtniecības laikā;
- specifiski pasākumi, kas veicami farmaceitam, piemēram, pacientes kartītes izsniegšana.

Atbilstoši tiks atjaunināta visu valproātu saturošo zāļu informācija.

Izglītojošie materiāli

Lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem palīdzētu novērst valproāta iedarbību grūtniecības laikā, būs pieejama pacientes kartīte (kopā ar zāļu iepakojumu), Informatīvais buklets pacientēm, Informētas piekrišanas dokuments - ikgadējā riska apzināšanās informācija meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ārstē ar valproātu, un rokasgrāmata zāļu parakstītājiem, farmaceitiem un citiem veselības aprūpes nodrošinātājiem, kuri ir iesaistīti valproātu lietojošu sieviešu ar reproduktīvo potenciālu aprūpē, lai informētu veselības aprūpes speciālistus un pacientus/aprūpētājus par valproāta radīto risku un lietošanas nosacījumiem.

Visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras lieto valproātu, jāizsniedz Informatīvais buklets pacientēm un pacientes kartīte. Speciālistiem ārstēšanas uzsākšanas laikā un ikgadējās valproāta lietošanas pārskatīšanas no speciālista puses laikā ir jāizmanto Informētas piekrišanas dokuments - ikgadējā riska apzināšanās informācija meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ārstē ar valproātu.

Pamatinformācija

2014. gadā tika pastiprināti brīdinājumi un valproātu saturošo zāļu lietošanas ierobežojumi sievietēm un meitenēm, lai mazinātu anomāliju un attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzemdē ir bijuši pakļauti valproāta iedarbībai. EMA eksperti drošuma jautājumos, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC*), tagad ir pārskatījuši šo pasākumu ietekmi, jo ir radušās bažas, ka šie pasākumi nav pietiekami efektīvi uzlabojuši informētību un nav atbilstoši mazinājuši valproāta lietošanu grūtniecības laikā. *PRAC* atzina, ka šīs bažas tiešām ir pamatotas, un tādēļ ieviesa jaunus pasākumus.

Patoloģisku grūtniecības iznākumu risks

Valproāts, lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citām zālēm, no devas atkarīgā veidā ir saistīts ar patoloģisku grūtniecības iznākumu risku. Dati liecina, ka, lietojot valproātu epilepsijas ārstēšanai kopā ar citām zālēm, patoloģisku grūtniecības iznākumu risks ir lielāks, nekā lietojot valproātu monoterapijas veidā.

- Iedzimtu patoloģiju risks ir aptuveni 10%. Taču pētījumi, kas veikti pirmsskolas vecuma bērniem, kuri *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, liecina, ka līdz 30-40% šo bērnu agrīnā attīstība, piemēram, prasme runāt un staigāt, ir aizkavēta un viņiem ir vājas intelektuālās spējas, slikta valodas prasme un atmiņas traucējumi.^{1 2 3 4 5}
- Pētījumā noteiktais inteligences koeficients (*intelligence quotient; IQ*) 6 gadus veciem bērniem, kuri ir bijuši pakļauti valproāta iedarbībai *in utero*, bija vidēji par 7-10 punktiem mazāks nekā bērniem, kuri ir bijuši pakļauti citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai.⁶
- Pieejamie dati liecina, ka bērniem, kuri *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, ir lielāks autiskā spektra traucējumu (aptuveni trīs reizes) un bērnu autisma (aptuveni piecas reizes) risks nekā kopējā pētījuma populācijā.⁷
- Ierobežots daudzums datu liecina, ka bērniem, kuri *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, var būt lielāka uzmanības deficīta/hiperaktivitātes sindroma (UDHS) simptomu iespējamība.⁸

Aicinājums ziņot

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA), sūtot ziņojumu (veidlapa "Ziņojums par zāļu blakusparādībām") pa faksu: 67078428 vai pa pastu, adrese: Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003. Ziņojumus iespējams nosūtīt arī elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

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 tabletes, Reģ. nr.: 96-0286

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

Uzņēmumu kontaktinformācija

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

Par zālēm ABSENor - Orion Pharma pārstāvniecība Latvijā

Aleksandras Balbieris

Orion Pharma vadītājs Baltijā

Braslas 20, Rīga, LV-1084, Latvija

Tālr. +371 20 028 332

e-pasts: Agne.Grukauskaite@orionpharma.com

Par zālēm CONVULEX - GL Pharma Rīga

Dr. Vladislavs Strods

SIA GL Pharma Rīga direktors

Brīvības iela 214B -307, Rīga, LV-1039, Latvija

Tālr.: +371 67 887 140. Fakss: +371 67 887 143

e-pasts: office@gl-pharma.lv

Par zālēm DEPAKINE - sanofi-aventis Latvia SIA

Maija Gaide

sanofi-aventis Latvia SIA, Zāļu drošuma vadītāja

Kr. Valdemāra 33-8, Rīga, LV-1010, Latvija

Tālr. +371 67332451, Fakss: +371 67338623

e-pasts: Pharmacovigilance.Latvia@sanofi.com

Visu iesaistīto reģistrācijas apliecības īpašnieku vārdā,

Maija Gaide

sanofi-aventis Latvia SIA, Zāļu drošuma vadītāja

Pielikums

Sīkāka informācija par Grūtniecības nepieļaušanas programmu

Turpmāk sniegtā informācija jālasa kopā ar iepriekš vēstulē aprakstīto Grūtniecības nepieļaušanas programmas pamatinformāciju.

Sieviešu dzimuma bērni

- Valproātu nedrīkst parakstīt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumos, kad nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.
- Ārstam, kas izraksta zāles jānodrošina, ka sievietes dzimuma bērnu vecāki/ aprūpētāji saprot nepieciešamību sazināties ar speciālistu, tiklīdz sievietes dzimuma bērnam, kas lieto valproātu, sākas menstruācijas.
- Ārstam, kas izraksta zāles jānodrošina, lai sievietes dzimuma bērnu, kam jau sākušās menstruācijas, vecākiem/ aprūpētājiem tiktu sniegta visaptveroša informācija par iedzimtu patoloģiju un neiroloģiskās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, ieskaitot informāciju par šo risku nozīmīgumu bērnam.
- Speciālistam ar pieredzi epilepsijas vai bipolāro traucējumu ārstēšanā reizi gadā jāpārskata valproāta terapijas nepieciešamība pacientēm, kurām jau notiek menstruācijas, un jāapsver iespēja izmantot cita veida ārstēšanu. Ja vienīgā piemērotā ārstēšana ir valproāta lietošana, jāpārrunā nepieciešamība izmantot efektīvas kontracepcijas metodes un visi pārējie Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi. Speciālistam jādara viss iespējamais, lai sievietes dzimuma bērniem pirms pieaugušā vecuma sasniegšanas terapiju nomainītu uz cita veida ārstēšanu.

Grūtniecības tests

Pirms tiek sākta ārstēšana ar valproātu, jāpārliedz, ka nav grūtniecības. Lai izslēgtu neapzinātu šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā, ārstēšanu ar valproātu nedrīkst sākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām nav iegūts negatīvs grūtniecības testa (plazmas grūtniecības testa) rezultāts.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām parakstīts valproāts, visā valproāta lietošanas laikā nepārtraukti jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Šīm pacientēm jānodrošina vispusīga informācija par izsargāšanos no grūtniecības, un gadījumā, ja viņas neizmanto efektīvus kontracepcijas līdzekļus, jānodrošina konsultācija par kontracepciju. Jāizmanto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (vēlams, no lietotāja neatkarīga, piemēram, intrauterīnā ierīce vai implants) vai divas vienas otrai papildinošas kontracepcijas metodes, to vidū barjermetode. Jebkurā gadījumā, izvēloties kontracepcijas metodi, sarunā ar pacientu jāvērtē individuālie apstākļi, lai pārliecinātos par viņas iesaistīšanos un izvēlēto pasākumu ievērošanu. Ieteikumi par efektīvām kontracepcijas metodēm jāievēro pat tad, ja pacientei ir amenoreja.

Ikgadēja ārstēšanas pārskatīšana no speciālista puses

Speciālistam vismaz reizi gadā jāpārskata, vai valproāts ir pacientei piemērotākā ārstēšana. Uzsākot ārstēšanu ar valproātu un katras ikgadējās pārskata vizītes laikā, speciālistam jāpārrunā Informētas piekrišanas dokuments - ikgadējā riska apzināšanās informācija meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ārstē ar valproātu, - un jānodrošina, ka paciente ir sapratusi tās saturu.

Grūtniecības plānošana

Epilepsijas indikācijas gadījumā, ja paciente plāno grūtniecību, epilepsijas ārstēšanā pieredzējušam speciālistam atkārtoti jāvērtē valproāta terapija un jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Jādara viss iespējamais, lai pirms grūtniecības iestāšanās un pirms kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas īstenotu pāreju uz citu piemērotu ārstēšanas veidu. Ja šāda pāreja nav iespējama, sievietei jānodrošina papildu konsultācijas par valproāta radīto risku vēl nedzimušam bērnam, lai viņa varētu pieņemt lēmumu par ģimenes plānošanu kā informēta persona.

Bipolāro traucējumu indikācijas gadījumā, ja sieviete plāno grūtniecību, jākonsultējas ar speciālistu, kuram ir pieredze bipolāro traucējumu ārstēšanā, un pirms grūtniecības iestāšanās un pirms kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas jāpārtrauc valproāta lietošana, un, ja nepieciešams, jāīsteno pāreja uz cita veida ārstēšanu.

Grūtniecības gadījumā

Valproāta lietošana bipolāro traucējumu ārstēšanai grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Valproāta lietošana epilepsijas ārstēšanai grūtniecības laikā ir kontrindicēta, izņemot gadījumos, kad nav iespējama cita piemērota terapija.

Ja sievietei, kura lieto valproātu, iestājas grūtniecība, viņai nekavējoties jāvēršas pie speciālista, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar valproātu un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas. Toniski-kloniski krampji un *status epilepticus* ar hipoksiju mātei grūtniecības laikā var būt saistīti ar īpašu letalitātes risku mātei un vēl nedzimušajam bērnam.

Ja, neskatoties uz zināmajiem valproāta riskiem grūtniecības laikā un pēc citu ārstēšanas iespēju rūpīgas izvērtēšanas, sievietei grūtniecības laikā izņēmuma kārtā ir jālieto valproāts epilepsijas ārstēšanai, ieteicams:

- lietot mazāko efektīvo devu un sadalīt valproāta dienas devu vairākās mazākās devās, kas jālieto dienas laikā. Lai izvairītos no augstas koncentrācijas plazmā, salīdzinājumā ar citām zāļu formām vēlams dot priekšroku ilgstošas darbības zāļu formas lietošanai.

Visas pacientes, kuras lietojušas valproātu grūtniecības laikā, un viņu partneri jānosūta pie speciālista, kuram ir pieredze ģenētikas jomā, lai saņemtu novērtējumu un konsultācijas par šo zāļu iedarbībai pakļautu grūtniecību. Jānodrošina specializēta prenatālā uzraudzība, lai konstatētu iespējamus nervu caurulītes defektus vai citas patoloģijas. Nervu caurulītes defektu risku, kāds var būt jebkurā grūtniecības gadījumā, var mazināt folātu papildterapija pirms grūtniecības iestāšanās. Tomēr pieejamie pierādījumi neliecina, ka tā novērstu iedzimtu traucējumu vai patoloģiju risku, ko rada valproāta iedarbība.

Farmaceitiem jānodrošina, ka:

- katrā valproāta izsniegšanas reizē tiek izsniegta pacientes kartīte un ka pacientes saprot tās saturu;
- tiek akcentēti vēstījumi par drošumu, tai skaitā par nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju;
- pacientēm ir ieteikts nepārtraukt valproātu saturošo zāļu lietošanu un nekavējoties sazināties ar speciālistu, ja tiek plānota grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecību;
- valproāts tiek izsniegts oriģinālajā iepakojumā ar ārpusē izvietotu brīdinājumu, jāizvairās no iepakojuma sadalīšanas. Ja no tā nav iespējams izvairīties, vienmēr jāizsniedz lietošanas instrukcijas kopija, pacientes kartīte un kastīte, ja tā ir pieejama.

¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

² Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

⁴ Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

⁶ Meador KJ, et al. 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 et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.