

Lieky obsahujúce valproát: riziko vzniku vrodených malformácií a vývojových problémov u detí, ktorých matky užívali valproát počas tehotenstva.

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor, vážena pani magistra, vážený pán magister,

Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) v spolupráci s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a s držiteľmi rozhodnutí o registrácii liekov/zástupcami držiteľov rozhodnutí o registrácii liekov obsahujúcich valproát, sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Orion Pharma s.r.o., Desitin Pharma s.r.o., G.L.Pharma Slovakia, s.r.o. a ratiopharm GmbH, Vás týmto informujú o dôležitých nových bezpečnostných informáciách a sprísnených upozorneniach týkajúcich sa liekov obsahujúcich valproát (valproát sodný, kyselina valproová, valproát semisodný a valpromid). Tieto odporúčania sú výsledkom práve ukončeného celoeurópskeho prehodnocovania dostupných údajov týkajúcich sa užívania valproátu počas tehotenstva.

Zhrnutie

- **Deti matiek liečených valproátom počas tehotenstva majú vysoké riziko výskytu závažných vývojových porúch (až 30–40 % detí) a/alebo vrodených malformácií (približne 10 % detí).**
- **Dievčatám, dospievajúcim dievčatám, ženám vo fertilnom veku alebo tehotným ženám sa valproát môže predpísať iba v prípade, že iná liečba nie je účinná alebo ju pacientka netoleruje.**
- **Liečbu valproátom musí začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.**
- **Ak sa valproát predpisuje prvýkrát, pri pravidelnej kontrole počas liečby, pri podávaní dievčatu v puberte, pri podávaní žene plánujúcej tehotenstvo alebo pri podávaní tehotnej žene je potrebné starostlivo zvážiť prínosy liečby valproátom oproti rizikám.**
- **Lekár musí pacientkam poskytnúť všetky informácie a uistiť sa, že porozumeli:**
 - rizikám spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva,
 - nevyhnutnosti používať účinnú antikoncepciu,
 - potrebe pravidelnej kontroly liečby,
 - potrebe urýchlene navštíviť lekára, ak plánujú tehotenstvo alebo ak otehotneli.

Ďalšie informácie o bezpečnosti a odporúčania

Riziko vzniku vrodených malformácií a vývojových problémov u detí, ktorých matky užívali počas tehotenstva valproát.

- Liečba valproátom sa v závislosti od dávky spája s rizikom vrodených malformácií a vývojových porúch u detí, bez ohľadu na to, či sa užíva samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi. Údaje naznačujú, že ak sa valproát užíva na liečbu epilepsie s inými liekmi, riziko malformácií a vývojových porúch u detí je vyššie ako v prípade užívania samotného valproátu.
- Riziko výskytu vrodených malformácií je približne 10 %, zatiaľ čo štúdie u detí predškolského veku, ktorých matky užívali počas tehotenstva valproát, preukázali u 30–40 % detí oneskorený psychomotorický vývin, vrátane oneskorenia reči a/alebo chôdze, nízkych intelektuálnych schopností, problémov s rečou a s pamäťou^{1,2,3,4,5}.
- V štúdiu u 6-ročných detí, ktorých matky užívali počas tehotenstva valproát, bol nameraný inteligenčný kvocient (IQ) priemerne o 7–10 bodov nižší ako u detí, ktorých matky užívali iné antiepileptiká⁶.
- Dostupné údaje ukazujú, že u detí exponovaných valproátu počas tehotenstva je zvýšené riziko výskytu porúch autistického spektra (približne trojnásobne) a riziko výskytu autizmu v detstve (približne pätnásobne) v porovnaní s celkovou populáciou štúdie.
- Obmedzené údaje naznačujú, že u detí vystavených účinkom valproátu in utero, môže s vyššou pravdepodobnosťou dôjsť k rozvoju symptómov poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)^{7,8,9}.

Vzhľadom k týmto rizikám sa valproát nemá predpisovať na liečbu epilepsie alebo bipolárnej poruchy tehotným ženám ani ženám vo fertilnom veku, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, t.j. v prípadoch, ak je iná liečba neúčinná alebo ak ju pacientka netoleruje.

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

Ak sa valproát predpisuje po prvýkrát, pri pravidelných kontrolách liečby, u dievčata v puberte, u žien plánujúcich tehotenstvo alebo u tehotných žien je potrebné starostlivo zvážiť prínosy a riziká liečby valproátom.

Ak sa rozhodnete predpísať liek s obsahom valproátu žene vo fertilnom veku, musí táto pacientka používať počas liečby účinnú antikoncepciu a musí byť plne informovaná o rizikách pre plod, pokiaľ by počas liečby valproátom otehotnela.

Liečba počas tehotenstva

V prípade, že žena s epilepsiou alebo bipolárnou poruchou liečená valproátom plánuje tehotenstvo alebo otehotnie, je potrebné zvážiť inú alternatívnu liečbu.

Ak liečba valproátom pokračuje počas tehotenstva:

- má sa podávať najnižšia možná účinná dávka, denná dávka sa má rozdeliť do niekoľkých menších dávok, ktoré sa majú užiť v priebehu dňa. Je vhodné uprednostniť liekové formy s predĺženým uvoľňovaním pred inými liekovými formami,
- má sa začať vykonávať špecializované prenatálne sledovanie vývoja plodu, vrátane sledovania možného výskytu defektov neurálnej trubice a iných malformácií,
- podávanie kyseliny listovej pred tehotenstvom môže znížiť riziko defektov neurálnej trubice v každom tehotenstve. Dostupné údaje však nenaznačujú, že kyselina listová zabraňuje vzniku vrodených vád alebo malformácií súvisiacich s podávaním valproátu.

Zistené poznatky a odporúčania budú náležite zapracované do Informácie o lieku (Súhrn charakteristických vlastností lieku a Písomná informácia pre pacienta).

Pre zdravotníckych pracovníkov a pre pacientky budú k dispozícii edukačné materiály, aby boli lepšie informovaní o rizikách podávania valproátu dievčatám, ženám vo fertilnom veku a tehotným ženám.

Výzva na hlásenie nežiaducich účinkov

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť priamo prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.



Tento liek je predmetom ďalšieho sledovania.

Kontaktné údaje držiteľov rozhodnutia o registrácii/zástupcov držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov:

Depakine, Depakine Chrono: PharmDr. Jana Funtalová Sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. Aupark Tower, Einsteinova 25 851 01 Bratislava, Slovenská republika email: jana.funtalova@sanofi.com tel.: +421 233 100 454	Valproát chrono Sandoz 300mg, Valproát chrono Sandoz 500mg: PharmDr. Andrea Kupková, PhD. Sandoz d.d. – organizačná zložka Galvaniho 15/C 821 04 Bratislava, Slovenská republika email: andrea.kupkova@sandoz.com tel.: +421 2 48 200 611
Absenor 300mg, Absenor 500mg: MVDr. Stanislav Hopta Orion Pharma s.r.o. Ružová dolina 6 82108 Bratislava email: orion@orionpharma.sk tel.: +421 2 5022 1215	Orfiril, Orfiril long: RNDr. Dana Ťažká, PhD. Desitin Pharma s.r.o. Trojičné námestie 13 821 06 Bratislava email: desitin@desitin.sk tel.: + 421 2 5556 3810
Convulex: Zuzana Humajová G.L. Pharma Slovakia, s.r.o. Ľanová 8 821 01 Bratislava email: zuzana.humajova@gl-pharma.sk tel.: +421 2 381 047 48	Valpro-ratiopharm: RNDr. Martina Maderová, PhD. TEVA Pharmaceuticals Slovakia s. r. o. Teslova 26 821 02 Bratislava email: martina.maderova@teva.sk tel.: +421 2 57267911

Spoločne v mene uvedených držiteľov rozhodnutia o registrácii/zástupcov držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov:

S pozdravom

MUDr. Zuzana Příborská, CSc.
Medical Director Sanofi