

OIA
Człowiek
Dł. Informacji
E. J. J. J. J.

Wpłynęło do: 21.01.15
L. dz.: KO/131/15
Podpis: [podpis]

22 grudnia 2014

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Produkty lecznicze zawierające walproinian: ryzyko zaburzeń rozwoju dziecka będących wynikiem przebiegu ciąży

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

Celem tego pisma jest poinformowanie w uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o ważnych, nowych informacjach oraz o rozszerzonych ostrzeżeniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających walproinian, będących wynikiem zakończenia przeglądu o zasięgu europejskim.

Podsumowanie

- U dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian istnieje wysokie ryzyko poważnych zaburzeń rozwojowych (do 30-40% przypadków) i (lub) wrodzonych wad rozwojowych (w około 10% przypadków).
- Walproinianu nie należy przypisywać dzieciom płci żeńskiej, nastolatkom płci żeńskiej, kobietom w wieku rozrodczym lub kobietom ciężarnym, chyba że inne metody leczenia nie są skuteczne lub nie są tolerowane.
- Leczenie walproinianem musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.
- Należy ostrożnie wyważyć korzyści leczenia walproinianem w stosunku do zagrożeń przy pierwszym przepisaniu walproinianu, w rutynowych kontrolach leczenia, gdy dziecko płci żeńskiej osiąga wiek dojrzewania oraz gdy kobieta planuje ciążę lub zajdzie w ciążę.
- Należy upewnić się, że wszystkie pacjentki są poinformowane i rozumieją:
 - zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w ciąży;
 - potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji;
 - potrzebę regularnej kontroli leczenia;
 - potrzebę niezwłocznej konsultacji jeśli pacjentka planuje ciążę lub zajdzie w ciążę.

Dalsze informacje dotyczące kwestii bezpieczeństwa i zaleceń

Ryzyko zaburzeń rozwoju dziecka będących wynikiem przebiegu ciąży

Stosowanie walproinianu przyjmowanego w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami jest związane z zależnym od dawki ryzykiem zaburzeń rozwoju dziecka będących wynikiem przebiegu ciąży. Dane sugerują, że jeśli walproinian jest przyjmowany z powodu padaczki z innymi produktami leczniczymi, ryzyko zaburzeń rozwoju dziecka będących wynikiem przebiegu ciąży jest większe niż jeśli walproinian jest przyjmowany w monoterapii.

- Ryzyko wrodzonych wad rozwojowych wynosi w przybliżeniu 10%, podczas gdy badania dzieci w wieku przedszkolnym narażonych w życiu płodowym na walproinian wykazały, że do 30-40% wykazuje opóźnienia w ich wczesnym rozwoju w zakresie mówienia i (lub) chodzenia, posiada niskie zdolności intelektualne, słabe umiejętności językowe oraz problemy z pamięcią^{1,2,3,4,5}.

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.

- Iloraz inteligencji (IQ) mierzony w badaniu z udziałem 6-letnich dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian wynosił średnio 7-10 punktów poniżej wyników tych dzieci, które narażone były na inne leki przeciwpadaczkowe⁶.
- Dostępne dane pokazują, że dzieci narażone w życiu płodowym na walproinian są w grupie zwiększonego ryzyka zaburzeń autystycznych (około trzykrotnie) i autyzmu dziecięcego (około pięciokrotnie) w stosunku do ogólnej populacji badanej.
- Ograniczone dane sugerują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mogą być bardziej narażone na rozwój objawów deficytu uwagi/zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)^{7,8,9}.

Biorąc pod uwagę te zagrożenia, walproinian nie powinien być stosowany w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym chyba, że jest to bezwzględnie konieczne, np. w sytuacjach gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Należy ostrożnie wyważyć korzyści leczenia walproinianem w stosunku do zagrożeń przy pierwszym przepisaniu walproinianu, w regularnych kontrolach leczenia, gdy dziecko płci żeńskiej osiąga wiek dojrzewania oraz gdy kobieta planuje ciążę lub zajdzie w ciążę.

Jeśli zdecydują Państwo przepisać walproinian kobiecie w wieku rozrodczym, pacjentka musi stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia i być w pełni poinformowana o zagrożeniach dla nienarodzonego dziecka, jeśli zajdzie ona w ciążę podczas stosowania walproinianu.

Leczenie podczas ciąży

Jeśli kobieta leczona walproinianem z powodu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, należy rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli leczenie walproinianem jest kontynuowane w czasie ciąży:

- Należy stosować możliwie najniższą skuteczną dawkę a dawkę dobową należy podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Zastosowanie preparatu o przedłużonym uwalnianiu może być preferowane nad innymi formami leczenia.
- Należy rozpocząć specjalistyczny monitoring prenatalny celem kontrolowania rozwoju płodu, w tym możliwości wystąpienia wad cewy nerwowej i innych wad rozwojowych.
- Suplementacja folianów przed ciążą we wszystkich przypadkach może obniżyć ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, że zapobiega to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.

Druki informacyjne poszczególnych produktów zostaną zaktualizowane w celu odzwierciedlenia obecnej interpretacji dostępnych danych oraz dostarczenia przejrzystych informacji.

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, Gronborg 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

Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia oraz pacjentów będą dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pod adresem: www.urpl.gov.pl oraz na stronach internetowych podmiotów odpowiedzialnych w celu poinformowania o zagrożeniach związanych ze stosowaniem walproinianu u dzieci płci żeńskiej, kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży.

Zgłaszanie działań niepożądanych:

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do:

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 492 13 01, faks: +48 22 492 13 09
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

i do właściwego podmiotu odpowiedzialnego.

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie internetowej: <http://dn.urpl.gov.pl/dn-zgloszenia-dzialan-niepozadanych>

Produkty lecznicze zawierające walproinian podlegają dodatkowemu monitorowaniu.

Kontakt z właściwym podmiotem odpowiedzialnym

Dane kontaktowe w celu uzyskania dodatkowych informacji znajdują się w drukach informacyjnych produktu (Charakterystyka Produktu Leczniczego i Ulotka dla Pacjenta).

Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

z dp. Prezesa
WICEPREZES
ds. Produktów Leczniczych
mgr farm. Marcin Kołakowski

Wyżej wymieniony komunikat został opracowany we współpracy URPLWMPB z następującymi przedstawicielami podmiotów odpowiedzialnych: Ewopharma AG Sp. z o.o., Lek S.A spółka z grupy Sandoz, Orion Pharma Poland Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o., G.L. Pharma GmbH Sp. z o.o. Oddział w Polsce, Valeant sp. z o.o. sp. j.

Pełna lista podmiotów odpowiedzialnych, których ten komunikat dotyczy z danymi kontaktowymi gdzie można raportować działania niepożądane wymieniona jest w Załączniku nr 1 dostępnym na stronie internetowej URPLWMPB wraz z treścią komunikatu.