

Дата: 4.12.2014

#### Пряко съобщение до медицинските специалисти

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

#### Лекарства, съдържащи валпроат: риск от абнормален изход на бременността

Уважаеми медицински специалисти,

Санofi-Авентис, в съгласие с Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) след приключване на общоевропейския преглед, Ви информира за важна нова информация и засилени предупреждения, свързани с безопасността на лекарствените продукти, съдържащи валпроат (натриев валпроат, валпроева киселина, валпроат семинарий и валпромид).

#### Резюме

- Деца изложени вътреутробно на валпроат са с повишен риск от сериозни нарушения в развитието (до 30-40% от случаите) и/или вродени малформации (при приблизително 10% от случаите).
- Валпроат не трябва да се предписва при момичета, девойки, жени в детеродна възраст или бременни жени, освен ако алтернативните лечения са неефективни или не се понасят.
- Лечение с валпроат трябва да се инициира и проследява от лекар с клиничен опит в лечение на епилепсия или биполярно разстройство.
- Внимателно да се балансират ползите от лечението с валпроат срещу рисковете, когато се предписва валпроат за първи път; при рутинни прегледи; когато дете от женски пол достигне до полова зрялост и когато жената планира бременност или забременее.
- Трябва да се гарантира, че всички пациентки са информирани и разбират:
  - рисковете, свързани с валпроат по време на бременност;
  - необходимостта да се използва ефективна контрацепция;
  - необходимостта от редовен преглед и оценка на лечението;
  - необходимостта от неотложна консултация, ако се планира бременност или вече има бременност.

#### Допълнителна информация за безопасност и препоръки

##### *Риск от абнормален изход на бременността*

Валпроат се свързва с дозозависим риск от нежелан изход от бременността, независимо дали се прилага самостоятелно или в комбинация с други лекарства. Данните показват, че когато валпроат се приема за лечение на епилепсия с други лекарствени продукти, рискът от отклонения в изхода от бременността е по-голям, отколкото когато валпроат се приема самостоятелно.

- Рискът от вродени малформации е около 10%, докато в проучвания с деца в предучилищна възраст, които са били изложени вътреутробно на действието на валпроат се установява до 30-40% забавяне в началното развитие като говор и/или

ходене, имат намалени интелектуални способности, беден език и проблеми с паметта<sup>1,2,3,4,5</sup>.

- Коефициентът за интелигентност (IQ), оценен в изследване с деца на 6-годишна възраст, с анамнеза за експозиция на валпроат втребутробно е средно 7-10 пункта по-нисък от този на деца, които са били изложени на други антиепилептични лекарства.
- Наличните данни показват, че деца, изложени на валпроат втребутробно са с повишен риск от аутистични нарушения (приблизително три пъти) и детски аутизъм (около пет пъти) в сравнение с общата популация в проучването.
- Ограничени данни показват, че децата, изложени на валпроат втребутробно може с по-голяма вероятност да развият симптоми на дефицит на вниманието/хиперактивност (ADHD)<sup>6,7,8</sup>

Предвид тези рискове, валпроат за лечение на епилепсия или биполарно разстройство, не трябва да се прилага по време на бременност, както и при жени с детероден потенциал, освен ако не е абсолютно необходимо, т.е. в случаите когато други лечения са неефективни или не се понасят.

Трябва внимателно да се балансират ползите от лечението с валпроат срещу рисковете, когато се предписва валпроат за първи път; при рутинни прегледи; когато дете от женски пол достигне полова зрялост и когато жената планира бременност или забременее.

Ако Вие решите да предпишете валпроат на жена в детеродна възраст, тя трябва да използва ефективна контрацепция по време на лечението и да бъде напълно информирана за рисковете за нероденото дете, при бременност по време на лечение с валпроат.

#### *Лечение по време на бременност*

При жена, която планира бременност или забременее, се обмисля алтернативно лечение.

Ако лечението с валпроат продължава по време на бременността:

- Трябва да се приема най-ниската ефективна доза и дневната доза трябва да бъде разделена на няколко по-малки дози. Използването на лекарствен продукт с удължено освобождаване може да бъде за предпочитане пред други лекарствени форми.
- Да се инициира специализиран пренатален мониторинг, за да се проследява развитието на нероденото дете, включително установяване дефекти на невралната тръба и други малформации.
- Прием на фолиева киселина преди бременността може да намали риска от дефекти на

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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

невралната тръба, при всяка бременност. Наличните доказателства не предполагат, че фолиевата киселина предпазва от малформации, дължащи се на експозиция на валпроат.

Продуктовата информация ще бъде актуализирана, за да отрази нашето разбиране за наличните доказателства, и информацията ще бъде представена по възможно най-ясен начин.

На разположение на медицинските специалисти и пациентите, ще бъдат предоставени обучителни материали, за да бъдат информирани за рисковете, свързани с употребата на валпроат при момичета, жени с детероден потенциал и бременни жени.

Следните лекарствени продукти, които съдържат валпроат, с притежател на разрешение за употреба Санофи-Авентис България ЕООД, в Р. България са:

- Depakine 500 mg gastro-resistant tablets
- Depakine Chrono 300 mg prolonged-release tablets
- Depakine Chrono 500 mg prolonged-release tablets
- Depakine 57,64 mg/ml syrup
- Depakine 400 mg powder and solvent for solution for injection

#### **Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция за този лекарствен продукт чрез национална система за съобщаване в:

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)**

ул. Дамян Груев № 8  
1303, гр. София  
Р. България  
тел.: +359 2 8903 417  
факс: +359 2 8903 434  
e-mail: [bda@bda.bg](mailto:bda@bda.bg)



[www.bda.bg](http://www.bda.bg)/Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

или

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Санофи-Авентис България  
Офис сграда София Тауър, ет. 8  
бул. Ал. Стамболийски 103  
1303, гр. София  
тел.: +359 2 970 5300  
факс: +359 2 970 5333

Прилагаме предложените текстове от ревизираните части на КХП и ЛП, които ще бъдат оценявани от контролния орган Изпълнителната агенция по лекарствата.

С уважение:

Д-р. Светла Михалеvsка  
Медицински Директор  
Санофи-Авентис България ЕООД

