

12 Δεκεμβρίου 2014

## **Φάρμακα που σχετίζονται με το βαλπροϊκό: κίνδυνος μη φυσιολογικών εκβάσεων κατά την κύηση**

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

Η επιστολή αυτή αποστέλλεται σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) προκειμένου να σας ενημερώσουμε για νέες σημαντικές πληροφορίες και σημαίνουσες προειδοποιήσεις αναφορικά με την ασφάλεια των φαρμάκων που σχετίζονται με το βαλπροϊκό (βαλπροϊκό νάτριο, βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό ημινάτριο και βαλπρομίδη), μετά από την ολοκλήρωση της ανασκόπησης σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

Παρακαλούμε όπως ενημερώσετε τους συναδέλφους/ συνεργάτες σας σχετικά με τις νεότερες πληροφορίες και προειδοποιήσεις που αφορά στη χρήση του βαλπροϊκού.

### **Περίληψη**

- Τα παιδιά που έχουν εκτεθεί ενδομητρίως στο βαλπροϊκό είναι σε υψηλό κίνδυνο σοβαρών διαταραχών της ανάπτυξης (σε μέχρι και 30-40% των περιστατικών) και/ή συγγενών δυσπλασιών (σε περίπου 10% των περιστατικών)
- Το Βαλπροϊκό δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε κορίτσια, έφηβες, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή σε έγκυες γυναίκες εκτός αν οι άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι μη αποτελεσματικές ή μη ανεκτές.
- Η θεραπευτική αγωγή με βαλπροϊκό πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής.
- Σταθμίστε προσεκτικά τα οφέλη της θεραπευτικής αγωγής με βαλπροϊκό έναντι των κινδύνων όταν συνταγογραφείτε το βαλπροϊκό για πρώτη φορά, στις τακτικές αναθεωρήσεις της θεραπευτικής αγωγής, όταν ένα κορίτσι φτάνει στην εφηβεία και όταν μια γυναίκα σχεδιάζει μια κύηση ή μένει έγκυος.
- Πρέπει να διασφαλίσετε ότι όλες οι θήλεις ασθενείς είναι πληροφορημένες και έχουν κατανοήσει:
  - τους κινδύνους που συνδέονται με το βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της κύησης·
  - την ανάγκη για χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης·
  - την ανάγκη για τακτική αναθεώρηση της θεραπευτικής αγωγής·
  - την ανάγκη για ταχεία συμβουλή εάν προγραμματίζει μια κύηση ή μένει έγκυος

### **Περισσότερες πληροφορίες για το θέμα ασφάλειας και τις συστάσεις**

#### *Κίνδυνος μη φυσιολογικών εκβάσεων της κύησης*

Το Βαλπροϊκό συνδέεται με ένα δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο μη φυσιολογικών εκβάσεων της κύησης, είτε λαμβάνεται μόνο, είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι όταν το βαλπροϊκό λαμβάνεται για την επιληψία μαζί με άλλα φάρμακα, ο κίνδυνος μη φυσιολογικών εκβάσεων της κύησης είναι μεγαλύτερος από όταν το βαλπροϊκό λαμβάνεται ως μονοθεραπεία.

- Ο κίνδυνος συγγενών δυσπλασιών είναι περίπου 10% ενώ μελέτες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν ενδομητρίως στο βαλπροϊκό δείχνουν ότι μέχρι και 30-40% βιώνουν καθυστερήσεις στην πρώιμη ανάπτυξή τους, όπως στην ομιλία και/ή στο περπάτημα, έχουν μειωμένες νοητικές ικανότητες, πτωχές γλωσσικές δεξιότητες και προβλήματα της μνήμης<sup>1,2,3,4,5</sup>.
- Το ηλικίο νοημοσύνης (IQ) που μετρήθηκε σε μια μελέτη με παιδιά ηλικίας 6 ετών με ιστορικό έκθεσης στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ήταν κατά μέσο όρο 7-10 πόντους χαμηλότερο από εκείνα τα παιδιά που εκτέθηκαν σε άλλα αντιεπιληπτικά<sup>6</sup>.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο φάσματος αυτιστικής διαταραχής (κατά προσέγγιση τρεις φορές) και αυτισμό της παιδικής ηλικίας (κατά προσέγγιση πέντε φορές) συγκρινόμενο με το γενικό πληθυσμό της μελέτης
- Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ενδέχεται να είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν συμπτώματα διαταραχής ελαττωματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας (ADHD)<sup>7,8,9</sup>.

Δεδομένων των κινδύνων αυτών, το βαλπροϊκό για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο, δηλ. σε καταστάσεις στις οποίες οι άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι μη αποτελεσματικές ή μη ανεκτές.

Σταθμίστε προσεκτικά τα οφέλη της θεραπευτικής αγωγής με βαλπροϊκό έναντι των κινδύνων όταν συνταγογραφείτε βαλπροϊκό για πρώτη φορά, στις τακτικές αναθεωρήσεις της θεραπευτικής αγωγής, όταν ένα κορίτσι φτάνει στην εφηβεία και όταν μια γυναίκα σχεδιάζει μια κύηση ή μένει έγκυος.

Εάν αποφασίσετε να συνταγογραφήσετε βαλπροϊκό σε μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, εκείνη θα πρέπει να χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και να είναι πλήρως ενημερωμένη για τους κινδύνους για το αγέννητο παιδί εάν μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με το βαλπροϊκό.

#### Θεραπευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης

Εάν μια γυναίκα με επιληψία ή διπολική διαταραχή που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με βαλπροϊκό σχεδιάζει μια κύηση ή μένει έγκυος, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές.

- 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, Grønborg 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