



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. november 21.
EMA/709243/2014

A CMDh egyetért a valproát tartalmú gyógyszerek alkalmazására vonatkozó figyelmeztetések szigorításával nőknél és lányoknál

A nők jobb tájékozottsága érdekében a valproát alkalmazásának kockázatairól a terhesség alatt, és a fogamzásgátlás szükségességéről

A CMDh*, amely az uniós tagállamokat képviselő szabályozó hatóság, egyetértett a valproát tartalmú gyógyszerek alkalmazására vonatkozó figyelmeztetések szigorításával nőknél és lányoknál a fejlődési rendellenességek és fejlődési problémák kockázata miatt a méhben a valproátnak kitett magzatoknál. A figyelmeztetések célja annak biztosítása, hogy a betegek tisztában legyenek a kockázatokkal, és csak akkor szedjenek valproátot, ha az egyértelműen szükséges.

Az EU területén az orvosoknak azt tanácsolják, hogy ne írjanak fel valproátot epilepszia vagy bipoláris zavar kezelésére terhes nőknek, olyan nőknek, akik teherbe eshetnek, valamint lányoknak, kivéve, ha az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem toleráltak. Azoknak, akiknek a valproát az egyetlen választható lehetőség az epilepszia vagy a bipoláris zavar kezelésére, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást, és hogy az ezen betegségek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos kezdje meg és felügyelje a kezelésüket.

Azok a nők és lányok, akiknek valproátot írtak fel, nem hagyhatják abba a gyógyszereik szedését anélkül, hogy azt megbeszélték volna orvosukkal, mert azzal árthatnának maguknak vagy születendő gyermeküknek.

Azokban az országokban, ahol a valproát tartalmú gyógyszerek a migrén megelőzésére is engedélyezve vannak, a valproát nem alkalmazható erre a célra terhes nőknél, és az orvosoknak a migrén preventív kezelésének megkezdése előtt ki kell zárniuk a terhesség fennállását. Az orvosok nem írhatnak fel valproátot a migrén megelőzésére olyan nőknek, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Ezek az ajánlások a legutóbbi vizsgálatok felülvizsgálatát követik, amelyek során a méhben valproátnak kitett, iskoláskor előtti gyermek akár 30–40%-ánál is fejlődési problémákat mutattak ki, ideértve a megkésett járást és beszédet, a memóriaproblémákat, a beszédzavarokat és nyelvi nehézségeket, valamint a rosszabb értelmi képességeket.^{1,2,3,4,5}

A korábbi adatok azt mutatták, hogy a méhben valproátnak kitett gyermekeknél fokozott a kockázata az autisztikus zavar spektrumnak (körülbelül háromszor akkora, mint az általános populációban) és a

* Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek



gyerekkori autizmusnak is (körülbelül ötször akkora, mint az általános populációban). Korlátozott adatok is utalnak arra, hogy a méhben valproátnak kitett gyermekeknél nagyobb valószínűséggel jelentkeznek a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) tünetei.^{6,7,8}

Ezenkívül a méhben valproátnak kitett gyermekeknél körülbelül 11%-os a kockázata a születéskori fejlődési rendellenességeknek (például velőcső-záródási rendellenességek és szájpadhasadék)⁹, összehasonlítva az általános populációba tartozó gyermekek 2–3%-os kockázatával.

Az orvosoknak biztosítaniuk kell azt, hogy betegek megfelelően tájékoztatva legyenek a valproát terhesség alatti szedésének kockázataival, és rendszeresen felül kell vizsgálniuk a kezelés szükségességét azoknál a nőbetegeknél, akik szülhetnek. Az orvosoknak újra kell értékelniük a valproát tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilját is azoknál a nőbetegeknél, akik teherbe estek, vagy tervezik a teherbe esést, és a serdülőkort elért lányoknál.

A valproát felülvizsgálatát az Európai Gyógyszerügynökség farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottsága (PRAC) végezte, amelyet követően a CMDh elfogadta a PRAC ajánlásait.

A valproát nőknél és lányoknál történő alkalmazására vonatkozó ajánlásokat az uniós tagállamokban a megállapodott ütemterv szerint fogják végrehajtani.

Tájékoztató a betegek részére

- **Ne hagyja abba valproát tartalmú gyógyszere szedését anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával, mert azzal árthat magának vagy születendő gyermekének.**
- A valproát tartalmú gyógyszerek fejlődési rendellenességeket és a gyermekek korai fejlődésének problémáit okozhatják, ha a méhben ki vannak téve ezeknek a gyógyszereknek.
- Ha fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége, hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia. Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy melyik fogamzásgátló módszer megfelelő az Ön számára, beszéljen kezelőorvosával.
- Ha teherbe esett, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy tervezi a teherbe esést, azonnal szóljon kezelőorvosának. Kezelőorvosa sürgősen felül fogja vizsgálni a kezelését.
- Ha a kezelésre vagy a fogamzásgátlásra vonatkozó kérdései vannak, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

A valproát terhesség alatti alkalmazásának kockázataira vonatkozó adatok értékelését követően frissítették a valproát nőknél és lányoknál történő alkalmazására vonatkozó ajánlásokat:

- Az epilepszia és a bipoláris zavar kezelésére vonatkozóan olyan nőbetegeknél, akiknek gyermekük lehet:
 - Csak akkor írjon fel valproát tartalmú gyógyszereket az epilepszia és a bipoláris zavar kezelésére, ha az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem toleráltak.
 - A valproát tartalmú gyógyszereket szedő betegeknek adjon tanácsot a kezelésük alatti hatékony fogamzásgátlásra vonatkozóan.
 - Biztosítsa, hogy az epilepszia és a bipoláris zavar kezelését az e betegségek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelje.

- Vegyen fontolóra alternatív kezeléseket, ha egy nőbeteg teherbe esik, vagy ezt tervezi a valproáttal történő kezelés alatt. Rendszeresen vizsgálja felül a kezelés szükségességét, és értékelje újra az előny-kockázat profilt a valproátot szedő nőbetegeknél, valamint a serdülőkort elért lányoknál.
- Tájékoztassa a betegeket a valproát terhesség alatti szedésének kockázatairól.
- A migrén megelőzésére vonatkozóan (azokban az országokban, ahol az ilyen alkalmazás engedélyezett)
 - Ne írjon fel valproátot olyan nőbetegeknek, akik szülhetnek, ha nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátló módszert, vagy ha már terhesek – az ilyen alkalmazás ilyenkor ellenjavallt.
 - Zárja ki a terhesség fennállását, mielőtt elkezdi egy nőbeteg valproáttal történő kezelését migrén ellen.
 - Állítsa le a valproáttal végzett kezelést terhesség vagy tervezett terhesség esetén.
 - Biztosítsa, hogy azok a nőbetegek, akik teherbe eshetnek, tisztában legyenek azzal, hogy a kezelés végéig nem hagyhatják abba a fogamzásgátlás alkalmazását.
 - Tájékoztassa a betegeket a valproát terhesség alatti szedésének kockázatairól.

Az EU területén az egészségügyi szakembereknek küldenek egy nekik szóló levelet, valamint további, az ezekkel az ajánlásokkal kapcsolatos oktatóanyagokat.

Referenciák

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, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7):643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16):1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013; 29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct; 22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3):244-52.

További információk a gyógyszerről

A valproát tartalmú gyógyszereket az epilepszia és a bipoláris zavar kezelésére alkalmazzák. Egyes uniós tagállamokban a migrénes fejfájások megelőzésére is jóváhagyták.

A hatóanyagok – a valproinsav, a nátrium-valproát, a valproinsav nátriumsója és a valpromid – fel vannak tüntetve a csomagoláson.

A valproát tartalmú gyógyszerek engedélyezése az EU minden tagállamában, valamint Norvégiában és Izlandon nemzeti eljárások keretében történt. Több különböző márkanéven kerültek forgalomba, például az alábbi neveken: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil és Valhel.

További információk az eljárásról

A valproát tartalmú gyógyszerek felülvizsgálatát 2013 októberében kezdték meg a brit Gyógyszer- és Egészségügyi Termékeket Felügyelő Hatóság (MHRA) kérésére, a 2001/81/EK irányelv 31. cikke alapján, a méhben a valproátnak kitett magzatoknál előforduló fejlődési rendellenességek és fejlődési problémák kockázatára vonatkozó új adatok publikálását követően.

A felülvizsgálatot először a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az Európai Gyógyszerügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottsága végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. Mivel a valproát tartalmú gyógyszerek mindegyikét nemzeti szinten engedélyezték az EU-ban, a PRAC ajánlásait továbbították állásfoglalásra az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoportjának (CMDh). A CMDh, amely az uniós tagállamokat képviselő hatóság, a nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági előírásainak biztosításáért felelős az Európai Unió területén.

A CMDh álláspontját konszenzussal fogadták el, és a valproát nőknél és lányoknál történő alkalmazására vonatkozó ajánlásokat az uniós tagállamokban a megállapodott ütemterv szerint fogják végrehajtani.

[Kapcsolatfelvétel sajtóreferensünkkel](#)

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu