



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018.05.31.
EMA/375438/2018

Új intézkedéseket fogadtak el a terhesség során történő valproátexpozíció elkerülésére

A tagállamok képviselői új korlátozásokról és terhességmegelőzési programról állapodnak meg

2018. március 21-én a CMDh¹ új intézkedéseket fogadott el a csecsemők méhen belüli valproát-gyógyszereknek való expozíciójának elkerülése érdekében, mivel az expozíciónak kitett csecsemők körében magas a fejlődési rendellenességek és fejlődési problémák kockázata.

A valproáttartalmú gyógyszereket nemzeti szinten hagyják jóvá az EU-ban az epilepszia és a bipoláris zavar kezelésére, valamint egyes országokban a migrén megelőzésére. Az új intézkedések közé tartozik az ilyen gyógyszerek alkalmazásának tilalma a terhesség ideje alatt migrén vagy bipoláris zavar esetén, valamint az epilepszia terhesség alatti kezelésére vonatkozó tilalom, kivéve, ha nincs más hatékony kezelés.

Továbbá a gyógyszereket nem szabad fogamzóképes nők vagy lányok esetében alkalmazni, kivéve, ha az új terhességmegelőzési program feltételei teljesülnek. A program célja annak biztosítása, hogy a betegek teljes mértékben tudatában legyenek a kockázatoknak, és a terhesség elkerülése szükségességének.

A gyógyszerek csomagolásán fel kell tüntetni a terhesség kockázataira vonatkozó vizuális figyelmeztetést (más lehetséges elemekkel, például figyelmeztető jelzéssel ellátott, bekeretezett szöveg formájában), valamint a dobozhoz mellékelt betegkártyákon szerepelnie kell a figyelmeztetéseknek, amelyeket minden egyes gyógyszerkiadás alkalmával a beteg rendelkezésére kell bocsátani.

A CMDh egyetértett az EMA farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottságával (PRAC), amely felülvizsgálatot végzett és az új intézkedéseket javasolta, abban, hogy a betegek e gyógyszerekkel kapcsolatos kockázatokról való jobb tájékoztatását célzó [korábbi ajánlások](#) ellenére a nők még mindig nem mindig kapják meg időben a megfelelő információkat. A CMDh által jóváhagyott új intézkedések ezért megerősítik a valproát alkalmazására vonatkozó korábbi korlátozásokat és azt a követelményt, hogy a nőket tájékoztatni kell a kockázatokról.

¹ A CMDh az Európai Unió (EU) tagállamait, Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő gyógyszer szabályozó hatóság.



Az ilyen gyógyszereket forgalmazó vállalatoknak további vizsgálatokat kell végezniük a kockázatok jellegére és mértékére vonatkozóan, valamint nyomon kell követniük a valproát alkalmazását és az érintett terhességekre gyakorolt hosszú távú hatásait.

Mivel a CMDh álláspontját többségi szavazással fogadták el, az továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely az Európai Unió egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot hozott.

Tájékoztatás betegek és egészségügyi szakemberek részére

- A valproátot tartalmazó gyógyszerek sok éve forgalomban vannak az uniós országokban az epilepszia, a bipoláris zavar és egyes országokban a migrén kezelésére. Ismeretes, hogy ha terhesség alatt alkalmazzák őket, a csecsemőnél fejlődési rendellenességeket, a születés után pedig fejlődési problémákat okozhatnak.
- Bár korábban történtek lépések annak érdekében, hogy jobban tájékoztassák a nőket ezekről a kockázatokról, és visszaszorítsák a valproát lányok és nők esetében való alkalmazását azon kivételektől eltekintve, amikor nem volt más kezelési lehetőség, a bizonyítékok azt mutatják, hogy ez az információ még mindig nem jut el a betegekhez.
- Ezért a valproát-gyógyszerek mostantól ellenjavalltak, azaz nem alkalmazhatók fogamzóképes nők vagy lányok esetében, kivéve, ha egy speciális **terhességmegelőzési program** feltételei teljesülnek. Ezek közé tartoznak az alábbiak:
 - minden betegnél a teherbeesés lehetőségének *értékelése*,
 - *várandóssági vizsgálatok* a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt szükség szerint,
 - *tanácsadás* a valproátkezelés kockázataival és a *hatékony fogamzásgátlás* szükségességével kapcsolatban a kezelés során,
 - a *folyamatban lévő kezelés* legalább évente történő felülvizsgálata szakorvos által,
 - egy új *kockázatmegértési nyilatkozat* bevezetése, amelyet a betegek és a rendelvényt kiállító orvosok minden hasonló éves felülvizsgálat alkalmával kitöltenek annak megerősítése érdekében, hogy a megfelelő tanácsokat megadták és megértették.
- A korábbiakhoz hasonlóan a valproátkezelés soha nem kezdhető meg azon esetek kivételével, amikor más kezelés nem jöhet szóba, beleértve a serdülőkor alatti fiatal lányok kezelését is.
- **Terhesség esetén** a valproát ellenjavallt és alternatív kezelési módot kell választani megfelelő szakmai konzultáció mellett a terhességet tervező nő esetében; ugyanakkor előfordulhatnak kevés számban olyan, epilepsziában szenvedő nők, akik esetében nincs a valproátot helyettesítő, megfelelő alternatív kezelés, így őket megfelelően támogatni és tájékoztatni kell.
- A **kísérőiratok** (a betegtájékoztató és az egészségügyi szakemberek számára készült alkalmazási előírás) módosításra kerülnek annak érdekében, hogy tükrözzék a fenti új feltételeket, ezek a gyógyszer csomagolásán is fel lesznek tüntetve, beleértve egy olyan, bekeretezett szöveg formájában megjelenő **vizuális figyelmeztetést**, amely más elemekkel, például egy szimbólummal is kiegészíthető. Az egyes országok gyógyszerhatóságai jóváhagyják a nemzeti helyzetükre vonatkozó vizuális figyelmeztetés megfelelő részleteit.

- A betegeknek és az orvosoknak szóló útmutatók formájában készült **oktatóanyagokat** is frissíteni fogják, hogy tükrözzék a jelenlegi helyzetet, és az életkornak megfelelő tanácsokat adjanak. Emellett a csomagoláshoz **betegfigyelmeztető kártya** lesz mellékelve, így a gyógyszerész a gyógyszer kiadásakor áttekintheti a beteggel ezeket az információkat.
- Fontos, hogy a betegek a gyógyszereikkel kapcsolatos bármilyen aggályukat megfelelő egészségügyi szakemberrel megvitassák. **Azok a nők és lányok, akiknek az orvosa valproátot írt fel, ne hagyják abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy az orvosukkal ezt megbeszélnék, mert ezáltal károsíthatják magukat vagy a magzatot.**
- Az egészségügyi szakemberek számára további információ az ajánlások teljesítését követően, idővel az egyes nemzetek szintjén lesz elérhető.

A valproátot forgalmazó vállalatoknak **további vizsgálatokat** kell végezniük annak érdekében, hogy jellemezzék a valproát kockázatainak természetét és mértékét, valamint megfigyeljék a valproát jelenlegi alkalmazását és az érintett terhességekre gyakorolt hosszú távú hatásokat. Ez magában foglalja az egészségügyi szakemberek és a betegek körében végzett felméréseket, amelyek az új intézkedések hatásait és hatékonyságát értékelik, valamint a meglévő nyilvántartásokból származó adatok felhasználásával a magzati antikonvulzív szindrómának nevezett fejlődési rendellenesség kialakulásának további jellemzését azon gyermekek körében, akik édesanyja a terhesség alatt valproátot szedett, illetve ezek összehasonlítását a többi epilepszia elleni gyógyszerrel. Emellett egy retrospektív megfigyeléses vizsgálatot is kell végezni, amely a férfiak valproátexpozíciója és a fejlődési rendellenességek és fejlődési zavarok (például az utódnál megjelenő autizmus) kockázata közötti összefüggést vizsgálja, valamint egy megfigyeléses vizsgálatot, amely a valproátkezelés leállítására és más kezelésre való áttérésre vonatkozó legjobb gyakorlatot értékeli és azonosítja.

Ezenkívül az ilyen gyógyszereket forgalmazó valamennyi vállalatnak olyan **kockázatkezelési tervet** kell készítenie, amely részletezi a lehető legbiztonságosabb gyógyszeralkalmazást biztosító intézkedéseket.

Az ajánlások alapja

Az intézkedések a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok felülvizsgálatán alapulnak, beleértve a gyógyszerfelhasználást vizsgáló tanulmányokat, valamint a gyógyszer hatásainak klinikai és laboratóriumi bizonyítékait. A felülvizsgálat során a PRAC nagyon széles körben konzultált az egészségügyi szakemberekkel és a betegekkel, köztük nőkkel és gyermekeikkel, akiket a terhesség ideje alatt valproátexpozíció ért, írásos beadványokon, szakértői találkozókra, az érdekeltekkel (beleértve az egészségügyi szakembereket, a betegszervezeteket, a betegeket és családjukat) történt találkozókra és a [nyilvános meghallgatásokon](#) keresztül.

További információk a gyógyszerről

A valproát-gyógyszereket az epilepszia és bipoláris zavar kezelésére alkalmazzák. Egyes uniós tagállamokban a migrénes fejfájás megelőzésére is engedélyezett.

E gyógyszerek hatóanyaga a valproinsav, a magnézium-valproát, a nátrium-valproát, a valproát-szeminátrium vagy a valpromid lehet.

A valproát-gyógyszereket nemzeti eljárások útján engedélyezték valamennyi uniós tagállamban, valamint Norvégiában és Izlandon.

Több márkanév alatt forgalmazzák őket, amelyek az alábbiak: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Dplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro és Valprolek.

További információk az eljárásról

A valproáttartalmú gyógyszerek felülvizsgálata a francia gyógyszer szabályozó hatóság (ANSM) kérelme alapján 2017. március 9-én kezdődött, a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) értelmében.

A felülvizsgálatot a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. A PRAC ajánlásait továbbították az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoportnak (CMDh), amely egy álláspontra fogadott el. A CMDh az Európai Unió (EU) tagállamait, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. Az Unióban nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának biztosításáért felelős.

Mivel a CMDh az álláspontra többségi határozattal fogadta el, azt az Európai Bizottságnak továbbították, amely 2018. május 31-én jogilag kötelező határozatot hozott az egész Európai Unióra vonatkozóan.