

## FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

### **Valproát (Depakine, Convulex) ▼ alkalmazással kapcsolatos új korlátozások; terhességmegelőző program bevezetése**

2018.07.18.

Tisztelt Doktornő / Doktor Úr!  
Tisztelt Gyógyszerész Nő / Gyógyszerész Úr!

Ezt a levelet az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) egyetértésével küldjük, hogy tájékoztassuk Önt a fontos **új ellenjavallatokról, fokozott figyelmeztetésekről és a terhesség alatti valproát expozíció megelőzése érdekében szükséges intézkedésekről.**

#### **Összefoglalás**

- **A valproát nem alkalmazható leánygyermeknél és fogamzóképes nőknél, kivéve, ha az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók.**
- **In utero valproátnak kitett óvodáskorú gyermekeknél magas a súlyos idegrendszeri fejlődési zavarok (az esetek akár 30-40%-a) és a veleszületett fejlődési rendellenességek (az esetek körülbelül 10%-a) kialakulásának kockázata.**
- **Terhesség alatt és fogamzóképes nők esetében az új ellenjavallatok az alábbiakra vonatkoznak:**
  - **Epilepszia esetén**
    - **a valproát terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha megfelelő alternatív kezelés nem elérhető**
    - **a valproát fogamzóképes korú nőknél ellenjavallt, kivéve, ha teljesülnek a terhességmegelőző program (lent leírt) feltételei**
  - **Bipoláris zavar vagy migrén esetén**
    - **a valproát terhesség alatt ellenjavallt**
    - **a valproát fogamzóképes korú nőknél ellenjavallt, kivéve, ha teljesülnek a terhességmegelőző program (lent leírt) feltételei.**
- **A jelenleg valproátot alkalmazó fogamzóképes nőknél a kezelés újraértékelésére lehet szükség annak eldöntése érdekében, hogy teljesülnek-e a terhességmegelőző program (lent leírt) feltételei.**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást

## **A terhességmegelőző program fő elemei:**

A felíró orvosnak minden esetben figyelembe kell vennie a beteg egyedi körülményeit, és a beteg beleegyezésének biztosítása érdekében be kell vonnia őt a megbeszélésbe, melyben tájékoztatni kell a kezelési lehetőségekről, illetve meg kell győződni arról, hogy a beteg biztosan megértette a kockázatokat, és a kockázatok minimalizálásához szükséges intézkedéseket.

A felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy:

- A terhesség lehetőségét minden nőnél értékelte.
- A beteg megértette és tudomásul vette a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatait, beleértve e kockázatok mértékét is az in utero valószínűleg expozíciónak kitett gyermekekre nézve.
- A beteg megérti, hogy a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni nála, és a kezelés alatt is, amennyiben szükséges.
- A beteg tanácsadásban részesült a fogamzásgátlással kapcsolatban, és képes betartani, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon a valproát-kezelés teljes időtartama alatt, megszakítás nélkül.
- A beteg megérti, hogy szükség van a kezelés rendszeres (legalább évente) felülvizsgálatára egy epilepszia, bipoláris zavarok vagy migrén kezelésében jártas szakorvosnál.
- A beteg megérti, hogy amint terhességet tervez, fel kell keresnie kezelőorvosát annak érdekében, hogy a fogantatást megelőzően, illetve a fogamzásgátlás abbahagyása előtt kellő idő álljon rendelkezésre az alternatív kezelési lehetőségek megvitatására és az átállásra.
- A beteg megérti annak fontosságát, hogy terhesség esetén azonnal keresse fel kezelőorvosát.
- A beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót és betegkártyát (a betegkártya várhatóan 2020 első felétől a csomagolás részét képezi majd, így a felíró orvosnak addig lesz feladata azt átadni, amíg megvalósul az új csomagolóanyag bevezetése).
- A beteg igazolta azt, hogy megértette a valproát alkalmazással kapcsolatos veszélyeket és a szükséges óvintézkedéseket (kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap évente történő kitöltése).

Ezek a feltételek a jelenleg még szexuálisan nem aktív nőkre is vonatkoznak, kivéve, ha a felíró orvos úgy ítéli meg, hogy olyan nyomós okok állnak fenn, amelyek azt jelzik, hogy nem áll fenn a terhesség kockázata.

A következő témákkal kapcsolatos részletes utasítások e levél mellékletében találhatóak:

- a valproát alkalmazása leánygyermeknél,
- a terhesség kiszűrésének szükségessége a valproátkezelés megkezdése előtt,
- hatékony fogamzásgátlás alkalmazása,
- a kezelés évenkénti, szakorvos általi felülvizsgálata
- a kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap (a kezelés kezdetén és a kezelés ellenőrzésekor, legalább évente) használata,
- a valproát kezeléssel kapcsolatos teendők a terhesség tervezésekor és a terhesség alatt
- a gyógyszerész által végrehajtandó különleges intézkedések.

Minden valproát tartalmú gyógyszer kísérőirata ennek megfelelően frissítésre kerül.

## **Oktatóanyagok**

Az egészségügyi szakemberek és a betegek támogatására a terhesség alatti valproát expozíció elkerülése érdekében egy betegkártyát, egy betegeknek szóló útmutatót, egy a kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot és egy, a felíró orvosoknak, gyógyszerészeknek és egyéb, a valproátot alkalmazó, fogamzóképes nők ellátásában részt vevő egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót teszünk elérhetővé. Az oktatóanyagok célja, hogy tájékoztassuk az egészségügyi szakembereket és a betegeket/gondozókat a valproát kockázatairól és az alkalmazás feltételeiről.

Egy betegeknek szóló útmutatót és betegkártyát minden valproátot alkalmazó fogamzóképes nőnek át kell adni. A kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot a kezelés kezdetekor és a valproátkezelés éves ellenőrzésekor a szakorvosnak minden alkalommal ki kell töltenie.

## **Háttérinformáció**

2014-ben szigorították a valproát fogamzóképes korú nőknél történő alkalmazásával kapcsolatos figyelmeztetéseket és korlátozásokat azért, hogy az anyaméhben valproátnak kitett magzatoknál minimalizálják a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kialakulásának kockázatát. Az EMA gyógyszerbiztonsági szakértői és a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) áttekintette ezen intézkedések hatékonyságát azon aggály miatt, hogy ezek nem érték el a kívánt célt a figyelemfelhívás és a valproát terhesség alatti alkalmazásának csökkentése szempontjából. Mivel a PRAC ezen aggályokat kellően megalapozottnak ítélte, új intézkedéseket vezetett be.

### ***A terhességi expozíció kockázata***

A valproát akár önmagában, akár más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva adagfüggő korrelációt mutat a rendellenes terhességi kimenetek kockázatával. Az adatok arra engednek következtetni, hogy ha a valproátot más gyógyszerekkel együtt szedik az epilepszia kezelésére, akkor a rendellenes terhességi kimenetek kockázata magasabb annál, mint ha a valproátot önmagában szednék.

- A veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata körülbelül 10%, míg a terhesség alatt valproátot szedő anyák óvodás korú gyermekeinek közel 30-40%-ánál lehetnek problémák, a koragyermekkori fejlődéssel kapcsolatban. Az érintett gyermekek lassan tanulnak meg járni és beszélni, intellektuálisan más gyermekeknél kevesebbre képesek, valamint nyelvi és memória zavarai vannak. <sup>1·2·3·4·5</sup>
- In utero valproát expozíciós anamnézissel rendelkező 6 éves gyermekekkel végzett vizsgálat során a mért intelligenciahányados (IQ) átlagosan 7-10 ponttal volt alacsonyabb, mint azoké a gyermekeké, akik egyéb antiepileptikumnak voltak a méhen belül kitéve. <sup>6</sup>
- A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy az in utero valproát expozíciónak kitett gyermekeknél fokozott az autista spektrum rendellenességek kockázata (körülbelül háromszoros) és a gyermekkori autizmus (körülbelül ötszörös) az átlag népességhez viszonyítva. <sup>7</sup>
- Korlátozott számú adat arra utal, hogy az in utero valproát expozíciónak kitett gyermekeknél nagyobb valószínűséggel alakulhat ki figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (attention deficit/hyperactivity disorder=ADHD). <sup>8</sup>

## **Felhívás a mellékhatások jelentésére**

Kérjük, hogy bármely gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) a [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu) honlapon megtalálható online bejelentő-felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben ([adr.box@ogyei.gov.hu](mailto:adr.box@ogyei.gov.hu)), levélben (OGYÉI, 1372

Budapest, Pf. 450.), vagy faxon (1/886-9472).

A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának is jelentheti az alábbi elérhetőségen:

\*Depakine készítmények:

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Cím: 1045 Budapest, Tó utca 1-5.

Telefon: +36-1-505-1221

E-mail: pharmacovigilance-HU@sanofi.com

\*\*Convulex készítmények:

G.L. Pharma M.K.K.K.

Cím: 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12.

Telefon: +36-1-486-1596

E-mail: office@gl-pharma.hu

**Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az OGYÉI-nek vagy a jogosultnak)!**

#### **Hogyan kell jelenteni a gyógyszerhasználat alatt fellépő terhességet?**

Minden, a gyógyszer használat alatt fellépő terhességet (pozitív terhességi tesztet), illetve felmerülő magzati valproát expozíciót, valamint annak kimenetelét haladéktalanul jelenteni kell a Depakine esetén a SANOFI-AVENTIS Zrt, a Convulex esetén a G.L. Pharma M.K.K.K. gyógyszerbiztonsági részlege felé a fenti elérhetőségeken.

**A gyógyszerhasználat alatt fellépő terhességről szóló jelentését csak a jogosultaknak juttassa el.** Amennyiben mellékhatás nem lépett fel, jelentését az OGYÉI-nak nem kell elküldenie.

Tisztelettel:



**Dr. Stella Péter**  
Orvosigazgató

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Cím: 1045 Budapest, Tó utca 1-5.



**Dr. Boczkó Imre**  
Képviselővezető

G.L. Pharma M.K.K.K.  
Cím: 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12.

## **Valproát (Depakine, Convulex) ▼ alkalmazással kapcsolatos új korlátozások; terhességmegelőző program bevezetése**

### **Melléklet**

#### **A terhességmegelőző program további részletei**

A következő információk a levélben leírt terhességmegelőző program feltételeivel együtt olvasandók.

#### Leánygyermek

- A valproát nem alkalmazható leánygyermeknél és fogamzóképes nőknél, kivéve, ha az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók.
- A felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy a leánygyermek szülei/gondozói megértik azt, hogy amint a valproátot szedő leánygyermek először menstruál, fel kell keresniük egy szakembert.
- A felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy a már menstruáló leánygyermek szülei/gondozói átfogó tájékoztatást kapnak a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatairól, beleértve e kockázatok mértékét is az *in utero* valproát expozíciónak kitett gyermekeknél.
- A már menstruáló betegeknél, a felíró orvosnak évente újra kell értékelnie a valproát-kezelés szükségességét, és fontolóra kell vennie alternatív kezelési lehetőségeket. Amennyiben a valproát az egyedüli megfelelő kezelés, meg kell beszélniük a hatékony fogamzásgátlás szükségességét, valamint a terhességmegelőző program összes többi feltételét. A szakembernek mindent meg kell tennie annak érdekében, hogy a leánygyermek még a felnőttkor elérése előtt átállítsa alternatív kezelésre.

#### Terhességi teszt

A terhességet a valproát-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni. Nem kezdhető el a valproát-kezelés fogamzóképes nőknél egészségügyi szakember által igazolt, negatív terhességi teszteredmény nélkül (plazmával végzett terhességi teszt), a terhesség alatti nem kívánt alkalmazás elkerülése érdekében.

#### Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek, akiknek valproátot írtak fel, a valproát-kezelés teljes ideje alatt, megszakítás nélkül, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ezeknek a betegeknél átfogó tájékoztatást kell kapniuk a terhesség megelőzésére vonatkozóan és a fogamzásgátlásra vonatkozó tanáccsal kell ellátni őket, ha nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. Legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert (lehetőleg egy felhasználó-független módot, mint például méhen belüli eszköz vagy implantátum), vagy a fogamzásgátlás két kiegészítő változatát, ideértve a barrier-módszert is, kell alkalmazniuk. A fogamzásgátló módszer kiválasztásakor, minden esetben figyelembe kell venni az egyedi körülményeket, bevonva a beteget a megbeszélésbe, annak biztosítása érdekében, hogy beleegyezzen és betartsa a választott módszert. Még akkor is követnie kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat, ha amenorrhéa.

### A kezelés évenkénti szakorvosi felülvizsgálata

A szakorvosnak legalább évente egyszer felül kell vizsgálnia, hogy a valproát-e a legmegfelelőbb kezelés a beteg számára. A szakorvosnak a kezelés megkezdésekor és minden évente elvégzett felülvizsgálat során meg kell beszélnie a beteggel, a kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap tartalmát, és meg kell bizonyosodnia arról, hogy a beteg megértette az űrlapban leírtakat.

### Terhesség tervezése

Epilepszia indikáció esetén, ha egy nő terhességet tervez, egy az epilepszia kezelésében jártas szakorvosnak újra kell értékelnie a valproát-kezelést, és mérlegelnie kell az alternatív terápiás lehetőségeket. Mindent meg kell tenni annak érdekében, hogy a beteget még a fogantatás és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt a megfelelő alternatív kezelésre átállítsák át. Amennyiben az átállítás nem lehetséges, a betegnek további tájékoztatást kell kapnia a valproát magzatra gyakorolt veszélyeiről, hogy segítsen neki megalapozott döntést hozni a családtervezésre vonatkozóan.

Bipoláris zavar vagy migrén indikáció esetén, ha a nő terhességet tervez, egy, a bipoláris zavar vagy migrén kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni, valamint a valproát kezelést fel kell függeszteni, és amennyiben szükséges, alternatív kezelésre kell átállni még a fogantatás és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt.

### Terhesség esetén

A valproát bipoláris zavar kezelésére és migrénes rohamok megelőzésére terhesség alatt ellenjavallt. A valproát terhesség alatt ellenjavallt epilepszia kezelésére, kivéve, ha megfelelő alternatív kezelés nem elérhető.

Ha a valproátot alkalmazó nő teherbe esik, azonnal szakorvoshoz kell irányítani a valproátkezelés újraértékelése és alternatív kezelési módszer megfontolása céljából. A terhesség alatti anyai tónusos-clonusos roham és hypoxiával járó status epilepticus az anyai és magzati halálozás kiemelt kockázatával járhat.

Ha a valproát terhességre gyakorolt kockázatainak ismerete ellenére és az alternatív kezelések alapos mérlegelését követően kivételes esetekben a terhes nőnek mégis valproátot kell kapnia epilepszia kezelésére, akkor javasolt:

- A legalacsonyabb hatásos adagot alkalmazni és a napi valproátadagot számos kisebb adagra osztani, és ennek megfelelően bevenni a nap során. Az elnyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformák előnyben részesítendőek az egyéb kezelési formákhoz képest, a magas plazma-csúcskoncentrációk elkerülése érdekében.

Minden, a terhesség alatt valproát expozíciónak kitett beteget és partnereiket egy teratológiában jártas szakorvosokhoz kell irányítani az expozíciónak kitett terhesség értékelése és a vele kapcsolatos tanácsadás céljából. Speciális prenatális monitorozást kell végezni a velőcsőzáródási rendellenességek és más fejlődési rendellenességek lehetséges előfordulásának felderítése érdekében. A terhességet megelőző folsavpótlás csökkentheti a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatát, mely minden terhességben előfordulhat. Ugyanakkor, a rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak arra, hogy a folsav megelőzi a valproát expozíció okozta veleszületett rendellenességeket vagy fejlődési rendellenességeket.

### A gyógyszerészeknek

- meg kell erősíteniük a gyógyszerbiztonsággal kapcsolatos üzeneteket, ideértve a hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának fontosságát

- meg kell győződniük arról, hogy a beteg tanácsadásban részesült arról, hogy ne hagyja abba a valproát alkalmazását, és ha terhességet tervez vagy azt gyanítja, hogy terhes, azonnal keressen fel egy szakorvost.
- 

<sup>1</sup> Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

<sup>2</sup> Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

<sup>3</sup> Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

<sup>4</sup> Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

<sup>5</sup> Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

<sup>6</sup> Meador KJ, et al. 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.

<sup>7</sup> Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

<sup>8</sup> 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.