**2024. február 12.**

# FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

**Valproát hatóanyag-tartalmú készítmények: új intézkedések a fogamzást megelőző 3 hónapban valproáttal kezelt apák gyermekeit érintő idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatának megelőzése érdekében**

## Tisztelt Doktornő / Doktor Úr!

## Tisztelt Gyógyszerésznő/ Gyógyszerész Úr!

A valproát hatóanyag-tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai az Európai Gyógyszerügynökséggel (EMA) és a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központtal (NNGYK) egyetértésben a következőkről tájékoztatják Önt:

## Összefoglalás

- Egy 3 skandináv országban (Dániában, Svédországban és Norvégiában) végzett retrospektív megfigyeléses vizsgálat a fogamzást megelőző 3 hónapban monoterápiaként valproáttal kezelt férfiak gyermekeinél (0-tól 11 éves korig) idegrendszeri fejlődési zavarok fokozott kockázatát feltételezi a monoterápiaként lamotriginnel vagy levetiracetámmal kezelt férfiak gyermekeihez képest. A kockázat a vizsgálat korlátai miatt még nincs megerősítve.

**Új intézkedések a valproát férfi betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan**

- Férfi betegeknél a valproát terápiát az epilepszia, a bipoláris zavar és a migrén kezelésében jártas szakembernek kell megkezdenie és felügyelnie.
- A gyógyszert felíró orvosoknak tájékoztatniuk kell a férfi betegeket a lehetséges kockázatokról, és meg kell beszélniük velük a hatékony fogamzásgátlás szükségességét, beleértve a női partnerre vonatkozó teendőket a valproát alkalmazása során, és a kezelés abbahagyása után még további 3 hónapig.
- A gyógyszert felíró szakorvosnak rendszeresen felül kell vizsgálnia a férfi betegek valproát-kezelését annak érdekében, hogy eldöntsék, hogy a valproát továbbra is a legmegfelelőbb kezelés-e a beteg számára.
- Fogamzást tervező férfi betegek esetében mérlegelni kell a megfelelő alternatív kezelési lehetőségeket, és meg kell beszélni azokat a beteggel. Az egyes betegek körülményeit minden esetben egyedileg kell értékelni. Javasoljuk, hogy szükség szerint kérjen tanácsot az epilepszia, a bipoláris zavar és a migrén kezelésében jártas, a gyógyszert felíró vagy erre javaslatot adó szakorvostól.
- A férfi betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne adományozzanak spermát a kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapig.
- A férfi betegeknek át kell adni a betegeknek szóló útmutatót.

***A biztonsági aggály háttere***

Az EMA Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága (PRAC) értékelte a valproát terhesség alatti alkalmazásának előző EU-szintű felülvizsgálatát követően előírt, a valproát hatóanyag-tartalmú készítményeket forgalmazó gyógyszercégek által elvégzett vizsgálat (EUPAS34201) adatait.

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a fogamzást megelőző 3 hónapos időszakban a monoterápiában alkalmazott valproátot szedő apák utódainál az idegrendszeri fejlődési zavar kockázatának vizsgálata volt a monoterápiaként alkalmazott lamotriginnel vagy levetiracetámmal összehasonlítva. Ezt a retrospektív megfigyeléses vizsgálatot Dániában, Svédországban és Norvégiában több nyilvántartási adatbázisból származó adatok felhasználásával végezték. Az elsődleges kimenetel az idegrendszeri fejlődési zavar volt (beleértve az autizmus spektrumzavart, az értelmi fogyatékosságot, a kommunikációs rendellenességeket, a figyelemhiányos hiperaktivitási zavart és a mozgási rendellenességeket) az utódoknál, legfeljebb 11 éves korig. A valproát csoportban a gyermekek átlagos utánkövetési ideje 5 és 9,2 év között volt, míg a lamotrigin/levetiracetám gyermekcsoport esetében 4,8 és 6,6 év között volt.

• A 3 ország adatainak metaanalízise a fogantatást megelőző 3 hónapban valproát monoterápiával kezelt apák gyermekeiben az idegrendszeri fejlődési zavar esetén 1,50-os (95%-os CI: 1,09-2,07) összesített korrigált kockázati arányt (HR) eredményezett az összevont lamotrigin/levetiracetam monoterápiás csoporttal összehasonlítva.

• Az idegrendszeri fejlődési zavarok korrigált kumulatív kockázata 4,0% és 5,6% között volt a valproát csoportban, míg az összevont lamotrigin/levetiracetam monoterápiás csoportban 2,3% és 3,2% között volt.

A vizsgálat nem volt elég nagy ahhoz, hogy megvizsgálja az összefüggéseket a különböző idegrendszeri fejlődési zavarhoz tartozó alcsoportokban. A vizsgálat korlátai miatt, beleértve a javallatok és az expozíciós csoportok közötti utánkövetési idő közötti különbségek által okozott esetleges eltéréseket is, a fogamzást megelőző 3 hónapban valproátot alkalmazó apák gyermekeinél fellépő idegrendszeri fejlődési zavarok lehetősége potenciális kockázatnak tekinthető és a fent leírtak miatt a valproáttal való ok-okozati összefüggés nincs megerősítve.

A vizsgálat nem értékelte az idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatát olyan férfiaktól született gyermekeknél, akik több mint 3 hónappal a fogamzás előtt abbahagyták a valproát kezelést (azaz lehetővé tették az új spermatogenezist valproát expozíció nélkül).

A fogamzás előtti 3 hónapban történt apai valproát expozíció esetén alacsonyabb az idegrendszeri fejlődési zavarok potenciális kockázata, mint a terhesség alatti valproát-expozíció kapcsán fellépő idegrendszeri fejlődési zavarok ismert kockázata. Amikor a valproátot monoterápiában adják nőknek, az in-utero valproátnak kitett óvodáskorú gyermekeken végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy akár 30-40%-uk tapasztal elmaradást a korai fejlődésben, például beszéd és

járás késése, alacsonyabb intellektuális készségek, rosszabb nyelvi készségek (beszéd, beszédértés), valamint memóriazavarok.

A rendelkezésre álló adatok alapján a valproát férfiaknál történő használatára vonatkozó új intézkedéseket a fenti „összefoglalóban" meghatározottak szerint fogadták el. Az összes valproát-tartalmú gyógyszer kísérőirata frissül, hogy tájékoztassuk az egészségügyi szakembereket és a betegeket a valproáttal kezelt férfiak gyermekeiben felmerülő idegrendszeri fejlődési zavarok lehetséges kockázatáról, és útmutatást nyújtsunk a valproát férfiakban történő alkalmazásával kapcsolatban. Az egészségügyi szakemberek és a férfi betegek számára rendelkezésre álló anyagok:

• Frissített útmutató az egészségügyi szakemberek számára a valproát férfi betegeknél történő használatáról szóló szakasszal;

• Új betegtájékoztató férfiak számára, amelyet valproátot használó férfi betegeknek kell átadni;

• A meglévő betegkártya frissítése a férfi betegek adataival, amely a külső csomagoláson található.

**Felhívás mellékhatás bejelentésére:**

Kérjük, hogy bármely gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak (NNGYK) az online bejelentő-felületén keresztül (https://ogyei.gov.hu/mellekhatas), vagy a honlapról (https://ogyei.gov.hu/mellekhatas) letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@nngyk.gov.hu), levélben (NNGYK, 1372 Budapest Pf. 450.)

**Vállalati kapcsolattartók:**

**SANOFI-AVENTIS Zrt.**

telefon: +36 1 505 0055, e-mail: kapcsolat@sanofi.com,
cím: 1138 Budapest, Váci út 133. „E" épület 3. emelet

**G.L. Pharma Magyarország Kft.**

telefon: +36 1 486 1596, e-mail: office@gl-pharma.hu,
cím: 1132 Budapest, Váci út 18.

*Electronically signed by: Attila Horvath*
*Reason: consolidated text approved*
*Date: Feb 13, 2024 14:14 GMT+1*

*Electronically signed by: Dr Boczkó Imre*
*Reason: Responsible manager*
*Date: Feb 13, 2024 14:25 GMT+1*

**Dr. Horváth Attila**
**Orvosigazgató**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Cím:1138 Budapest, Váci út 133.

**Dr. Boczkó Imre**
**Ügyvezető**

G.L. Pharma Magyarország Kft.

Cím: 1132 Budapest, Váci út 18.