



Mart 2026

▼ Valproat İçeren Ürünler: “Konsepsiyondan önceki 3 ay içerisinde, babaları valproat ile tedavi gören çocuklardaki potansiyel nörogelişimsel bozukluk riskine dair yeni önlemler” hakkında önemli bilgilendirme

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, “Konsepsiyondan önceki 3 ay içerisinde, babaları valproat ile tedavi gören çocuklardaki potansiyel nörogelişimsel bozukluk riskine dair yeni önlemler” hakkında sizi bilgilendirmektir. Bu mektup, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- 3 Kuzey Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen retrospektif bir gözlemsel çalışma, monoterapi olarak lamotrijin veya levetirasetam ile tedavi gören babaların çocuklarına kıyasla konsepsiyondan önceki üç ay içinde monoterapi olarak valproat ile tedavi gören babaların çocuklarında (0 ila 11 yaş) artmış nörogelişimsel bozukluklar (NGB) riskine işaret etmektedir. Çalışmanın limitleri sebebiyle bu risk “olasıdır” ancak halen doğrulanmamıştır.
- Erkek hastalarda valproat kullanımına yönelik yeni önlemler
 - Erkek hastalarda valproat kullanımının epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılıp yönetilmesi önerilir.
 - İlacı reçete eden hekimler, erkek hastaları bu potansiyel risk hakkında bilgilendirmeli ve bu hastalar ile valproat kullanımı sırasında ve tedaviyi kestikten sonraki 3 ay boyunca kadın partnerleri de dahil olmak üzere etkili kontrasepsiyon gerekliliği hakkında konuşmalıdır.
 - Erkek hastalarda valproat tedavisi, valproatın hasta için en uygun tedavi olmaya devam edip etmediğini değerlendirmek için ilacı reçete eden hekimler tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir.
 - Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastalar için, uygun alternatif tedavi seçenekleri düşünülmeli ve hasta bilgilendirilmelidir. Her hasta için kişiye münhasır koşullar değerlendirilmelidir. Her halukarda, epilepsi veya bipolar tedavisinde deneyim sahibi bir uzmanın tavsiyesinin alınması önerilir.
 - Erkek hastalara, tedavi boyunca ve tedavi kesildikten sonra en az 3 ay boyunca sperm bağışında bulunmamaları tavsiye edilmelidir.
 - Erkek hastalara bir hasta kılavuzu sağlanmalıdır.



Güvenlilik endişesiyle ilgili ayrıntılı bilgiler ve tavsiyeler

EMA'nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC), gebelik sırasında valproat kullanımı hakkında daha önce gerçekleştirilmiş olan Avrupa Birliği (AB) çapındaki bir incelemeyi takiben valproat içeren ürünler üreten ilaç şirketlerinin zorunlu olarak gerçekleştirdiği EUPAS34201 çalışmasından elde edilen verileri değerlendirmiştir. Buradaki birincil amaç, konsepsiyondan önceki 3 ay içinde monoterapi olarak lamotrijin veya levetirasetam tedavisine kıyasla, baba yoluyla monoterapi olarak valproata maruz kalan çocuklardaki NGB riskini araştırmaktır. Bu retrospektif gözlemsel çalışma Danimarka, İsveç ve Norveç'teki birden fazla kayıt veritabanından alınan veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dikkat çekici birincil sonuç, 11 yaşına kadar olan çocuklardaki NGB'lerdir (otizm spektrumu bozuklukları, zihinsel yetersizlik, iletişim bozuklukları, dikkat dağınıklığı/hiperaktivite bozukluğu, hareket bozukluklarını da içeren kompozit sonlanım noktası). Valproat grubundaki çocukların ortalama takip süresi, lamotrijin/levetirasetam grubundaki çocuklarda 4.8 ila 6.6 yaş olan süreye kıyasla 5.0 ila 9.2 yaş arasında değişmiştir.

- 3 ülkeden elde edilen verilerin meta analizi, kompozit lamotrijin/levetirasetam monoterapi grubuna kıyasla gebelikten önceki 3 ayda monoterapi olarak valproat ile tedavi gören babaların çocuklarındaki NGB'ler için 1.50 oranında havuzlanmış düzeltilmiş bir tehlike oranı (HR) ile sonuçlanmıştır (%95 CI: 1,09-2,07).
- Valproat grubundaki düzeltilmiş kümülatif NGB riski %4,0 ile %5,6 arasında değişirken, kompozit lamotrijin/levetirasetam monoterapi grubunda %2,3 ila %3,2 olmuştur.

Çalışma, belli NGB alt türleriyle olan ilişkileri araştırarak kadar büyük değildir. Endikasyonun sebep olduğu potansiyel karışıklık ile maruz kalan gruplar arasındaki takip süresiyle ilgili farklılıklar da dahil olmak üzere çalışma kısıtlamaları sebebiyle, konsepsiyondan önceki 3 ay içinde valproat kullanan babaların çocuklarındaki NGB riski potansiyel bir risk olarak değerlendirilmektedir ve valproat ile olan nedensel ilişki doğrulanmamıştır.

Çalışma, konsepsiyondan 3 aydan fazla bir süre önce (yani valproat maruziyeti olmaksızın yeni spermatogeneze imkan verecek şekilde) valproat tedavisini bırakan babaların çocukları için NGB riskini değerlendirmemiştir.

Konsepsiyondan önceki 3 ay içinde babanın valproata maruziyetinden sonra gözlemlenen potansiyel NGB riski, gebelik sırasında annenin valproata maruziyetinden sonra oluşan NGB riskine kıyasla daha düşük orandadır. Valproat monoterapi olarak kadınlara uygulandığında, rahim içindeyken valproata maruz kalmış okul öncesi çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalar, geç konuşma ve yürüme gibi çocukların erken gelişiminde gecikmeler, düşük zihinsel beceriler, zayıf dil becerileri (konuşma ve anlama) ve hafıza sorunları gibi %30-40'a kadar oranlarda deneyim göstermiştir.



Mevcut verilere dayanarak erkeklerde valproat kullanımıyla ilgili olarak yukarıdaki “özet” bölümünde belirtilen yeni önlemler benimsenmiştir. Valproat içeren tüm ilaçların ürün bilgileri, sağlık çalışanlarını ve hastaları, valproat ile tedavi gören babaların çocuklarındaki potansiyel NGB riski ile ilgili bilgilendirmek ve erkeklerde valproat kullanımıyla ilgili rehberlik sağlamak amacıyla güncellenmektedir. Ek olarak, sağlık çalışanları ve erkek hastalar için eğitim materyalleri de mevcut olacaktır. Bu materyaller aşağıdakileri içerecektir:

- Sağlık mesleği mensupları için erkek hastalarda valproat kullanımına ayrılmış bir bölüm içeren güncellenmiş bir kılavuz;
- Valproat kullanan erkek hastalara sağlanması gereken, erkekler için yeni bir hasta kılavuzu;
- Erkek hastalara ilişkin bilgileri içerecek şekilde güncellenecek hasta kartı.

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Raporlama gerekliliği

Valproat içeren ilaçlar reçete edilirken “Konsepsiyondan önceki 3 ay içerisinde, babaları valproat ile tedavi gören çocuklardaki potansiyel nörogelişimsel bozukluk riskine dair yeni önlemler” hakkındaki bilgilendirmenin dikkate alınması gerekmektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi’ni (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli “Farmakovijilans İrtibat Noktası” aracılığıyla da bildirilebilir.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tâbidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.