

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Zdravila, ki vsebujejo valproat ▼: novi ukrepi zaradi možnega tveganja za nevrorazvojne motnje pri otrocih rojenih moškim, zdravljenih z valproatom v treh mesecih pred spočetjem

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas obveščamo o naslednjem:

Povzetek

- **Retrospektivna opazovalna študija v treh nordijskih državah kaže na povečano tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih (starih od 0 do 11 let), rojenih moškim, ki so se v treh mesecih pred spočetjem zdravili z valproatom v monoterapiji, v primerjavi z otroki, rojenimi moškim, ki so se zdravili v monoterapiji z lamotriginom ali levetiracetamom. Zaradi določenih omejitev študije je to tveganje možno, vendar ni potrjeno.**

Novi ukrepi za uporabo valproata pri bolnikih moškega spola

- **Priporočljivo je, da zdravljenje z valproatom pri bolnikih moškega spola uvede in nadzoruje specialist z izkušnjami pri zdravljenju epilepsije ali bipolarni motnje.**
- **Bolnike moškega spola je treba obvestiti o možnem tveganju in se z njimi pogovoriti o uporabi učinkovite kontracepcije, tudi za njihovo partnerko, med uporabo valproata in še vsaj tri mesece po prenehanju zdravljenja;**
- **Zdravljenje z valproatom pri bolnikih moškega spola je treba redno preverjati, da se oceni, ali je valproat še vedno najprimernejše zdravljenje za bolnika.**
- **Pri bolnikih moškega spola, ki načrtujejo spočetje otroka, je treba razmisliti o drugih ustreznih možnostih zdravljenja in se o njih pogovoriti z bolnikom. Pri vsakem bolniku je treba oceniti posameznikove okoliščine. Priporočljivo je, da se po potrebi poišče nasvet strokovnjaka z izkušnjami pri zdravljenju epilepsije ali bipolarni motnje.**
- **Bolnikom moškega spola je treba svetovati, da med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja ne darujejo sperme.**
- **Bolniki moškega spola morajo prejeti Vodnik za bolnike.**

Ozadje varnostnega vprašanja

Odbor agencije EMA za varnost zdravil (PRAC) je ocenil podatke iz študije (EUPAS34201¹), ki so jo izvedli imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo valproat, v okviru obveznosti, ki jim je bila naložena po predhodnem pregledu uporabe valproata med nosečnostjo na ravni EU². Primarni namen je bil raziskati tveganje za nevrorazvojne motnje pri potomcih moških, ki so bili v obdobju treh mesecev pred spočetjem

¹ <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-and-related-substances-0>

zdravljeni z valproatom v monoterapiji, v primerjavi z izpostavljenostjo lamotriginu ali levetiracetamu. V tej retrospektivni opazovalni študiji so bili uporabljeni podatki iz več podatkovnih registrov na Danskem, Švedskem in Norveškem. Primarni opazovani izid so bile nevrorazvojne motnje (sestavljene opazovani dogodek, vključujoč motnje avtističnega spektra, intelektualno oviranost, komunikacijske motnje, motnje pozornosti/hiperaktivnosti, gibalne motnje) pri potomcih do 11. leta starosti. Povprečni čas spremljanja otrok v skupini z valproatom je znašal od 5,0 do 9,2 leta v primerjavi s 4,8 do 6,6 leta pri otrocih v skupini z lamotriginom/levetiracetamom.

- Metaanaliza podatkov iz treh držav je pokazala skupno prilagojeno razmerje tveganj (hazard ratio - HR) 1,50 (95 % IZ: 1,09-2,07) za nevrorazvojne motnje pri otrocih očetov, ki so v treh mesecih pred spočetjem prejeli monoterapijo z valproatom, v primerjavi s skupino z lamotriginom/levetiracetamom.
- Prilagojeno kumulativno tveganje za nevrorazvojne motnje je bilo med 4,0 % in 5,6 % v skupini z valproatom v monoterapiji in med 2,3 % in 3,2 % v skupini z lamotriginom/levetiracetamom.

Študija ni bila dovolj obsežna, da bi lahko preučevali povezave s posameznimi podtipi nevrorazvojnih motenj. Zaradi omejitev študije, vključno z morebitno pristranostjo zaradi indikacij in razlik v času spremljanja med skupinami, se tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih očetov, ki so uporabljali valproat v treh mesecih pred spočetjem, obravnava kot potencialno tveganje, vzročna povezanost z valproatom pa ni potrjena.

Študija ni ocenila tveganja za nevrorazvojne motnje pri otrocih, rojenih moškim, ki so prekinili zdravljenje z valproatom več kot 3 mesece pred spočetjem (omogočena nova spermatogeneza brez izpostavljenosti valproatu).

Opazovano potencialno tveganje za nevrorazvojne motnje po izpostavljenosti očeta v treh mesecih pred spočetjem je manjše od že znanega tveganja za nevrorazvojne motnje po izpostavljenosti matere valproatu med nosečnostjo. Študije pri predšolskih otrocih, *in utero* izpostavljenih valproatu, kažejo, da ima 30-40 % otrok, katerih matere so med nosečnostjo jemale valproat, upočasnjjen zgodnji razvoj, kot npr. zapoznel razvoj govora in hoje, nižje intelektualne sposobnosti, slabše jezikovne sposobnosti (govorjenje in razumevanje) ter težave s spominom.

Na podlagi razpoložljivih podatkov so bili sprejeti novi ukrepi za uporabo valproata pri moških, kot je navedeno v povzetku tega obvestila. Informacije o zdravilih, ki vsebujejo valproat, bodo posodobljene, z informacijami o možnem tveganju za nevrorazvojne motnje pri otrocih moških, zdravljenih z valproatom, in smernicami glede uporabe valproata pri moških. Poleg tega bodo obstoječa izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce in bolnike (Vodnik za zdravstvene delavce in Kartica za bolnike) posodobljena z informacijami o uporabi valproata pri bolnikih moškega spola, na voljo pa bo tudi nov Vodnik, ki ga morajo prejeti vsi bolniki moškega spola, ki uporabljajo valproat.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo valproat, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

▼ Za ta zdravila se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njihovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravil.

Kontaktne podatke imetnikov dovoljenj za promet z zdravili

Imetnik DzP	Ime zdravila	e-pošta	Telefon
Sanofi Winthrop Industrie (pooblaščenec Swixx Bioipharma d.o.o.)	Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem Depakine 300 mg/ml peroralna raztopina	medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com	01 2355 100
Pharmasan d.o.o.	ERGENYL 300 mg/ml peroralna raztopina	info@pharmasan.si	031 274 674
Sanolabor d.d.	ACIDO VALPROICO GENERIS 400 mg/4 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	vigilanca@sanolabor.si	01 5854 211

S spoštovanjem,

Swixx Biopharma d.o.o.
Danijela Veselinovic, mag. farm., l.r.
Vodja farmakovigilance

Sanolabor, d.d.
Albina Zalar, mag.farm., l.r.
Vodja regulative in upravljanja kakovosti

PHARMASAN d. o. o.
Ula Čižmek, mag. farm., l.r.
Specialist za regulativo, kontrolo kakovosti in farmakovigilanco