

19. veljače 2024.

**Pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama opreza vezano uz potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva liječenih lijekovima koji sadrže valproat tijekom 3 mjeseca prije začeća**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja Sanofi Winthrop Industrie i Makpharm d.o.o. žele Vas informirati o sljedećem:

**Sažetak**

- **Retrospektivno opservacijsko ispitivanje provedeno u 3 nordijske zemlje ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece (u dobi od 0 do 11 godina) čiji su očevi bili liječeni lijekovima koji sadrže valproat u monoterapiji tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom čiji su očevi bili liječeni lijekovima koji sadrže lamotrigin ili levetiracetam u monoterapiji. Budući da ovo ispitivanje ima ograničenja, ovaj rizik je moguć, ali nije potvrđen.**

***Novo mjere za primjenu lijekova koji sadrže valproat u muških bolesnika***

- **Preporučeno je da liječenje muških bolesnika lijekovima koji sadrže valproat započinje i nadzire liječnik specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.**
- **Liječnici trebaju informirati muške bolesnike o potencijalnom riziku te s njima razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene lijekova koji sadrže valproat te 3 mjeseca nakon prestanka liječenja;**
- **Liječnici koji muškim bolesnicima propisuju lijek koji sadrži valproat trebaju redovito procjenjivati je li valproat i dalje najprikladnija opcija liječenja za bolesnika.**
- **Potrebno je razmotriti te razgovarati s muškim bolesnikom koji planira začeti dijete o odgovarajućim alternativnim mogućnostima liječenja. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti za svakog bolesnika. Preporučuje se zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja prema potrebi.**
- **Muške bolesnike treba savjetovati da ne doniraju sjeme tijekom primjene lijekova koji sadrže valproat i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.**
- **Muškim bolesnicima treba uručiti novi vodič za muške bolesnike.**

## **Dodatne informacije**

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) ocijenilo je podatke iz ispitivanja (EUPAS34201) koje su proveli nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže valproat, kao obvezu koja je uslijedila nakon prethodne ocjene primjene valproata tijekom trudnoće na razini Europske Unije. Primarni cilj bio je istražiti rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva koji su bili liječeni lijekovima koji sadrže valproat u monoterapiji, u usporedbi s lijekovima koji sadrže lamotrigin ili levetiracetam u monoterapiji, tijekom 3 mjeseca prije začeća. Ovo retrospektivno opservacijsko ispitivanje provedeno je korištenjem podataka iz više registara u Danskoj, Švedskoj i Norveškoj. Primarni ishod od interesa odnosio se na neurorazvojne poremećaje (kompozitni ishod uključuje poremećaje iz autističnog spektra, intelektualne teškoće, poremećaje komunikacije, poremećaje pažnje/hiperaktivnosti, poremećaje kretanja) u djece u dobi do 11 godina. Srednje vrijeme praćenja djece u skupini izloženoj valproatu kretalo se između 5,0 i 9,2 godine u usporedbi s 4,8 i 6,6 godina za djecu u skupini izloženoj lamotriginu ili levetiracetamu.

- Meta-analiza podataka iz 3 nordijske zemlje pokazala je skupni prilagođeni omjer rizika (engl. *pooled adjusted hazard ratio, HR*) od 1,50 (95% CI: 1,09-2,07) za neurorazvojne poremećaje u djece očeva liječenih valproatom u monoterapiji tijekom 3 mjeseca prije začeća, u usporedbi s lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji.
- Prilagođeni kumulativni rizik (engl. *adjusted cumulative risk*) od neurorazvojnih poremećaja kretao se od 4,0% do 5,6% u skupini s valproatom u monoterapiji u odnosu na 2,3% do 3,2% u skupini s lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji.

Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko kako bi se identificirali podtipovi neurorazvojnih poremećaja u djece koja bi mogla biti pod povišenim rizikom od pojave. Budući da ispitivanje ima ograničenja, uključujući mogući maskirajući utjecaj indikacije (engl. *confounding by indication*) i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina, rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva koji su primjenjivali valproat tijekom 3 mjeseca prije začeća smatra se potencijalnim rizikom i uzročna povezanost s valproatom nije potvrđena.

U navedenom ispitivanju nije procijenjen rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva koji su prekinuli primjenu valproata više od 3 mjeseca prije začeća, odnosno u kojih je bila omogućena nova spermatogeneza bez izlaganja valproatu.

Uočeni potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon izlaganja oca valproatu tijekom 3 mjeseca prije začeća niži je od poznatog rizika od neurorazvojnih poremećaja nakon izlaganja majke valproatu tijekom trudnoće. Kada se valproat primjenjuje kao monoterapija u žena, ispitivanje u djece predškolske dobi koja su *in utero* bila izložena valproatu pokazuju da do 30-40% djece ima kašnjenja u ranom razvoju, kao što su kasniji razvoj govora i hodanja, slabije intelektualne sposobnosti, slabije jezične vještine (govor i razumijevanje) i problemi s pamćenjem.

Na temelju dostupnih podataka usvojene su nove mjere opreza za primjenu valproata u muškaraca kako je navedeno u sažetku ovog Pisma. Informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže valproat će se ažurirati kako bi se zdravstveni radnici i bolesnici informirali o potencijalnom riziku od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva liječenih valproatom te kako bi se pružile smjernice o primjeni valproata u muških bolesnika. Dodatno, bit će dostupni edukacijski materijali za zdravstvene radnike i muške bolesnike.

Ovi edukacijski materijali uključuju:

- ažurirani Vodič za zdravstvene radnike s posebnim dijelom o upotrebi lijekova koji sadrže valproat u muških bolesnika;
- novi Vodič za muške bolesnike, koji treba biti dostupan muškim bolesnicima koji koriste lijekove koji sadrže valproat;
- ažuriranje postojeće Kartice za bolesnike s informacijama za muške bolesnike, koja je dio pakiranja lijeka te će ju svaki bolesnik dobiti pri preuzimanju lijeka u ljekarni.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

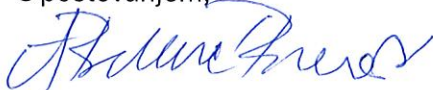
Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija.

### **Kontakt podaci nositelja odobrenja**


<b>Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH</b>	<b>Naziv lijeka</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefon/fax</b>
Sanofi Winthrop Industrie  (Lokalni predstavnik: Swixx Biopharma d.o.o.)	▼ Depakine Chrono	medinfo.croatia@swixxbiopharma.com	Tel: 01/2078 500
Makpharm d.o.o. 	▼ Convyval	farmakovigilancija@makpharm.hr	Tel: 01/4840 342

S poštovanjem,



Arijana Belavić Borčić, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Sanofi Winthrop Industrie



Anja Kos Petrak, mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Makpharm d.o.o.