

20.05.2024.

Pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama opreza vezano uz potencijalni rizik od neuroloških razvojnih poremećaja djece čiji su očevi liječeni valproatom (DEPAKINE▼ / DEPAKINE Chrono 300▼ / DEPAKINE Chrono 500▼) tokom 3 mjeseca prije začeća

Poštovani,

U saradnji s Agencijom za lijekove i medicinske sredstva BiH (ALMBIH) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj dozvola Amicus Pharma d.o.o. Sarajevo želi Vas informisati o sljedećem:

Sažetak

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

Novo mjere za primjenu lijekova koji sadrže valproat kod bolesnika muškog spola

- **Preporučeno je da liječenje muških pacijenata lijekovima koji sadrže valproat započinje i nadzire ljekar specijalista sa iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.**
- **Ljekari trebaju informisati bolesnike muškog spola o potencijalnom riziku te sa njima razgovarati o potrebi razmatranja efikasne kontracepcije za njih i njihove partnerice tokom primjene, te 3 mjeseca nakon prestanka liječenja lijekovima koji sadrže valproat;**
- **Kod propisivanja lijekova koji sadrže valproat, ljekari trebaju vršiti redovnu procjenu prikladnosti liječenja valproatom za bolesnike muškog spola.**
- **Kod propisivanja lijekova koji sadrže valproat, ljekari trebaju razmotriti, te razgovarati sa bolesnicima muškog spola o alternativnim mogućnostima liječenja zbog planiranja začeća . Potrebno je procijeniti individualne okolnosti za svakog bolesnika. Preporučuje se zatražiti savjet ljekara specijaliste sa iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja prema potrebi.**
- **Bolesnike muškog spola treba savjetovati da ne doniraju spermu tokom primjene, te najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja lijekovima koji sadrže valproat.**
- **Bolesnicima muškog spola se treba uručiti novi vodič.**

Dodatne informacije

Komisija za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) je ocijenila podatke iz ispitivanja ([EUPAS34201](#)) koje su proveli nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže valproat, kao obavezu koja je uslijedila nakon prethodne ocjene primjene valproata tokom trudnoće [na nivou Europske Unije](#). Primarni cilj ispitivanje je bilo istražiti rizik od neuroloških razvojnih poremećaja kod djece čiji su očevi bili liječeni lijekovima koji sadrže valproat u monoterapiji, u poređenju sa lijekovima koji sadrže lamotrigin ili levetiracetam u monoterapiji, tokom 3 mjeseca prije začeća. Ovo retrospektivno opservacijsko ispitivanje je provedeno korištenjem podataka iz više registara u Danskoj, Švedskoj i Norveškoj. Primarni ishod od interesa se odnosio na neurološke razvojne poremećaje (kompozitni ishod uključuje poremećaje iz autističnog spektra, intelektualne teškoće, poremećaje komunikacije, poremećaje pažnje/hiperaktivnosti, poremećaje kretanja) kod djece u dobi do 11 godina. Srednje vrijeme praćenja djece u grupi izloženoj valproatu se kretalo između 5,0 i 9,2 godine u poređenju s 4,8 i 6,6 godina za djecu u grupi izloženoj lamotriginu ili levetiracetamu.

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

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

U navedenom ispitivanju nije procijenjen rizik od neuroloških razvojnih poremećaja kod djece očeva koji su prekinuli primjenu valproata duže od 3 mjeseca prije začeća (npr. kod kojih je moguća spermatogeneza bez izlaganja valproatu).

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

Na temelju dostupnih podataka usvojene su nove mjere opreza za primjenu valproata kod 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 informisali o potencijalnom riziku od neuroloških razvojnih poremećaja kod djece očeva liječenih valproatom, te kako bi se pružile smjernice o primjeni valproata kod muških bolesnika. Dodatno, bit će dostupni edukacijski materijali za zdravstvene radnike i bolesnike muškog spola.

Ovi edukacijski materijali uključuju:

- ažurirani Vodič za zdravstvene radnike s posebnim dijelom o upotrebi lijekova koji sadrže valproat kod bolesnika muškog spola;
- novi Vodič za bolesnike muškog spola koji treba biti dostupan bolesnicima koji koriste lijekove koji sadrže valproat;
- ažuriranje postojeće Kartice za bolesnike s informacijama za bolesnike muškog spola koju će svaki bolesnik dobiti pri preuzimanju lijeka u apoteci.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internetskoj stranici ALMBIH: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem/nadzorom. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Zdravstveni radnici trebaju prijaviti svaku sumnju na neželjenu reakciju na ovaj lijek.

Kontakt podaci nositelja odobrenja:

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Andela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo, BiH
Tel: +387 33 257 810
E-mail: medinfo.bih@swixxbiopharma.com

S poštovanjem,



Mirza Terzić, mr.ph
Osoba odgovorna za farmakovigilansu
Amicus Pharma d.o.o. Sarajevo

