+40213163497

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIŞTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂŢII

Februarie 2024

Medicamente care conţin valproat: noi măsuri privind riscul potenţial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuţi de bărbaţi trataţi cu medicamente care conţin valproat în ultimele 3 luni înainte de concepţie

Stimate profesionist din domeniul sănătăţii,

De comun acord cu Agenţia Europeană pentru Medicamente (EMA) şi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru medicamentele care conţin valproat doresc să vă informeze cu privire la următoarele aspecte:

Rezumat

- **Un studiu observaţional retrospectiv realizat în 3 ţări nordice sugerează un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare la copiii (cu vârsta cuprinsă între 0 şi 11 ani) concepuţi de bărbaţi trataţi cu medicamente care conţin valproat ca monoterapie în intervalul de 3 luni anterior momentului concepţiei, comparativ cu copiii bărbaţilor trataţi cu lamotrigină sau levetiracetam ca monoterapie. Din cauza limitării studiului, acest risc este posibil, dar nu este confirmat.**

Noi măsuri pentru utilizarea valproatului la pacienţii de sex masculin

- **Se recomandă ca la pacienţii de sex masculin tratamentul cu medicamente care conţin valproat să fie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei.**
- **Medicii prescriptori trebuie să informeze pacienţii de sex masculin cu privire la riscul potenţial al acestor medicamente şi să discute cu aceştia despre necesitatea de a lua în considerare mijloace eficace de contracepţie, inclusiv pentru partenerele acestora, în timp ce utilizează medicamente care conţin valproat şi timp de 3 luni după oprirea tratamentului.**
- **Tratamentul cu medicamente care conţin valproat la pacienţii de sex masculin trebuie revizuit, în mod regulat, de către medicii prescriptori pentru a evalua dacă valproatul rămâne cel mai potrivit tratament pentru pacient.**

- **Pentru pacienții de sex masculin care intenționează să conceapă un copil, trebuie luate în considerare și discutate cu pacientul opțiuni adecvate de tratament alternativ. Circumstanțele individuale trebuie evaluate pentru fiecare pacient. Se recomandă să se solicite sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei, după caz.**
- **Pacienții de sex masculin trebuie sfătuiți să nu doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului.**
- **Pacienților de sex masculin trebuie să li se furnizeze un ghid al pacientului.**

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță

Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscurilor (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) din cadrul EMA a evaluat datele provenite dintr-un studiu (EUPAS34201), realizat de către companiile care comercializează medicamente care conțin valproat, studiul fiind impus ca o condiție de autorizare în urma unei reevaluări anterioare a utilizării valproatului în timpul sarcinii. Obiectivul principal a fost investigarea riscului de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați care, la momentul concepției, se aflau în tratament cu medicamente care conțin valproat ca monoterapie, comparativ cu cei aflați în tratament cu lamotrigină sau levetiracetam ca monoterapie în perioada de 3 luni înainte de momentul concepției. Acest studiu observațional retrospectiv a fost efectuat utilizând înregistrări din mai multe baze de date din Danemarca, Suedia și Norvegia. Rezultatul principal de interes a fost reprezentat de tulburările de neurodezvoltare (criteriul final de evaluare compus, incluzând tulburările din spectrul autismului, dizabilitatea intelectuală, tulburările de comunicare, tulburările de deficit de atenție/hiperactivitate, tulburările de mișcare) la copiii cu vârsta de până la 11 ani. Timpul mediu de urmărire al copiilor din grupul cu valproat a variat între 5,0 și 9,2 ani, comparativ cu intervalul între 4,8 și 6,6 ani pentru copiii din grupul cu lamotrigină/levetiracetam.

- Meta-analiza datelor provenite din cele 3 țări a arătat un indice de risc (*hazard ratio- HR*) ajustat cumulat de 1,50 (Interval de încredere 95%: 1,09-2,07) pentru tulburările de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați care au fost tratați cu valproat ca monoterapie în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, comparativ cu copiii concepuți de bărbații tratați cu lamotrigină/levetiracetam ca monoterapie.
- Riscul cumulativ ajustat de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare a variat între 4,0% și 5,6% în cazul monoterapiei cu valproat comparativ cu variația între 2,3% și 3,2% în grupul tratat cu lamotrigină/levetiracetam ca monoterapie.

Studiul nu a fost suficient de amplu pentru a investiga asocierile cu subtipuri specifice de tulburări de neurodezvoltare. Din cauza limitărilor studiului, inclusiv factorul potențial de confuzie dat de indicație și diferențele în timpul de urmărire între grupurile de expunere, riscul de tulburări de dezvoltare neurologică la copiii concepuți de bărbații care au utilizat valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției este considerat un risc potențial și o asociere cauzală cu valproat nu este confirmată.

Studiul nu a evaluat riscul de tulburări de neurodezvoltare la copiii bărbaților care au întrerupt tratamentul cu valproat cu mai mult de 3 luni înainte de momentul concepției (permițându-se, astfel, o nouă spermatogeneză fără expunere la valproat).

Riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare observat după expunerea paternă în intervalul de 3 luni dinaintea momentului concepției este de o magnitudine mai mică decât riscul cunoscut de tulburări de dezvoltare neurologică după expunerea maternă în timpul sarcinii. Atunci când valproatul este administrat femeilor, ca monoterapie, studiile la copiii preșcolari expuși *in utero* la valproat arată că până la 30-40% dintre aceștia suferă întârzieri în dezvoltarea lor timpurie, precum vorbitul și mersul mai târziu, abilități intelectuale mai mici, abilități lingvistice slabe (vorbire și înțelegere) și probleme de memorie.

Pe baza datelor disponibile, au fost adoptate noi măsuri pentru utilizarea medicamentelor care conțin valproat la bărbați, după cum se specifică în secțiunea denumită ***Rezumat***, de mai sus. Informațiile despre medicament pentru toate medicamentele care conțin valproat sunt în curs de actualizare, pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții cu privire la riscul potențial de tulburări neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu medicamente care conțin valproat și pentru a oferi îndrumări privind utilizarea valproatului la bărbați. În plus, vor fi disponibile materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienții de sex masculin. Acestea includ:

- Un ghid actualizat pentru profesioniștii din domeniul sănătății, cu o secțiune dedicată privind utilizarea valproatului la pacienții de sex masculin;
- Un nou ghid, pentru pacienții de sex masculin, care trebuie furnizat pacienților de sex masculin care utilizează medicamente care conțin valproat;
- O actualizare a cardului existent al pacientului, cu informațiile pentru pacienții de sex masculin, inclus în/atașat la ambalajul secundar, astfel încât să fie furnizat pacientului în farmacie de fiecare dată când se eliberează medicamentul.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor care conțin valproat, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
E-mail: adr@anm.ro
Raportare online la adresa: https://adr.anm.ro/
Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către -Deținătorul APP / reprezentanța locală a deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la următoarele date de contact:

DAPP	Medicament	Email	Telefon	Fax
Sanofi Romania SRL	Depakine, Depakine Chrono	pv.ro@sanofi.com	+40 (0) 21 317 31 36	+40 (0) 21 317 31 34
Lannacher Heilmittel	Convulex	office@gl-pharma.ro	+40 314254547	