

Prin adresa ANMDMR nr.4342E/08.02.2024, înregistrată la C.N.A.S. cu nr. VH1212/19.02.2024 ne sunt aduse la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România și companiile Sanofi România SRL, Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H, Desitin Arzneimittel GmbH și Arena Group pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la **noile măsuri privind riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu medicamente care conțin valproat în ultimele 3 luni înainte de concepție.**

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Februarie 2024

Medicamente care conțin valproat: noi măsuri privind riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu medicamente care conțin valproat în ultimele 3 luni înainte de concepție

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR) deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin valproat doresc să vă informeze cu privire la următoarele aspecte:

Rezumat

- Un studiu observațional retrospectiv realizat în 3 țări nordice sugerează un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare la copiii (cu vârsta cuprinsă între 0 și 11 ani) concepuți de bărbați tratați cu medicamente care conțin valproat ca monoterapie în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției, comparativ cu copiii bărbaților tratați cu lamotrigină sau levetiracetam ca monoterapie. Din cauza limitării studiului, acest risc este posibil, dar nu este confirmat.

Noi măsuri pentru utilizarea valproatului la pacienții de sex masculin

- Se recomandă ca la pacienții de sex masculin tratamentul cu medicamente care conțin valproat să fie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei.
- Medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții de sex masculin cu privire la riscul potențial al acestor medicamente și să discute cu aceștia despre necesitatea de a lua în considerare mijloace eficiente de contracepție, inclusiv pentru partenerii acestora, în timp ce utilizează medicamente care conțin valproat și timp de 3 luni după oprirea tratamentului.
- Tratamentul cu medicamente care conțin valproat la pacienții 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 cumulativ 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 bărbați 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 bărbați 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 România, 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 România (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	

Ges.m.b.H / G.L. Pharma Reprezentanța pentru România				
Desitin Arzneimittel GmbH/ Desitin Pharma SRL Reprezentanța pentru România	Orfiril Long	office@desitin.ro	+40 21 252 3481	+40 21 318 2909
Arena Group	Valepil	contact@arenagroup.ro	+40 21 3510717	+40 21310 5126

Aceste medicamente fac obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță.

Coordonatele de contact ale deținătorului autorizației de punere pe piață/reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

DAPP	Medicament	Adresă	Email	Telefon	Fax
Sanofi Romania SRL	Depakine, Depakine Chrono	Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9 Sector 2, București	pv.ro@sanofi. com	+40 (0) 21 317 31 36	+40 (0) 21 317 31 34
Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H / G.L. Pharma Reprezentanța pentru România	Convulex	Str. Poligrafiei, nr. 75, et. 6, sector 1, București, România.	office@gl- pharma.ro	+40 314254547	
Desitin Arzneimittel GmbH/Desitin Pharma SRL Reprezentanța pentru România	Orfiril Long	Str. Sevastopol nr. 13-17 Diplomat Business Centre, office 102, Sector 1, RO-010991 București	office@desiti n.ro	+40 21 252 3481	+40 21 318 2909
Arena Group	Valepil	Str. Ștefan Mihaileanu, nr 31, Sector 2, 024022, București	contact@aren agroup.ro	+40 21 3510717	+40 21310 5126