

## ПИСМО ДО ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ

19.06.2024

Писмо до здравствените работници за нови мерки на претпазливост поврзани со потенцијалниот ризик од невроразвојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со лекови што содржат валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето

Почитувани,

АМИКУС ФАРМА ДООЕЛ - Скопје во соработка со Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) и Европската агенција за лекови (ЕМА), Ве информираат за следното:

### Резиме

- Ретроспективната опсервациска студија спроведена во 3 нордски земји укажала на зголемен ризик од невроразвојни нарушувања кај деца (на возраст од 0 до 11 години) чии татковци биле третирани со лекови што содржат валпроат во монотерапија во текот на 3 месеци пред зачнувањето во споредба со децата чии татковци биле третирани со лекови кои содржат ламотригин или леветирацетам во монотерапија. Бидејќи ова испитување има ограничувања, овој ризик е можен, но не е потврден.

### Нови мерки за употреба на лекови кои содржат валпроат кај машки пациенти

- Се препорачува третманот на машки пациенти со лекови кои содржат валпроат да се започне и надгледува од страна на лекар специјалист искусен во третман на епилепсија или биполарно растројство.
- Лекарите треба да ги информираат машките пациенти за потенцијалниот ризик и да разговараат со нив за потребата да се разгледа ефикасна контрацепција, вклучително и за нивната партнерка, за време на употребата на лекови кои содржат валпроат и 3 месеци по прекинот на третманот;
- Лекарите кои препишуваат лекови кои содржат валпроат на машки пациенти треба редовно да проценуваат дали валпроатот е сè уште најсоодветната опција за третман за пациентот.
- Треба да се разгледаат соодветни алтернативни опции за третман и да се разговара со машкиот пациент кој планира да зачне дете. Неопходно е да се проценат индивидуалните околности на секој пациент. По потреба се препорачува да се побара совет од лекар специјалист со искуство во лекување на епилепсија или биполарно растројство.
- Машките пациенти треба да се советуваат да не донираат сперма додека земаат лекови што содржат валпроат и најмалку 3 месеци по прекинот на третманот.
- На машките пациенти треба да им се даде нов водич за машки пациенти.

### Дополнителни информации

Комитетот за проценка на ризик во областа на фармаковигиланца (PRAC) на Европската агенција за лекови (ЕМА) ги евалуирал податоците од студијата (EUPAS34201) спроведена од носителите на одобреност за ставање во промет на лекови кои содржат валпроат, како обврска која следи по претходната евалуација на употребата на валпроат за време на бременоста на ниво на Европската Унија. Примарната цел била да се испита ризикот од невроразвојни нарушувања кај деца чии татковци кои биле лекувани со лекови кои содржат валпроат во монотерапија, во споредба со лекови кои содржат ламотригин или леветирацетам во монотерапија, во текот на 3 месеци пред зачнувањето. Оваа ретроспективна опсервациска



студија била спроведена користејќи податоци од повеќе регистри во Данска, Шведска и Норвешка. Примарниот исход од интерес се однесувал на невроразвојни нарушувања (композитниот исход вклучува нарушувања од спектарот на аутизам, интелектуални попречености, комуникациски нарушувања, нарушување на вниманието/хиперактивноста, нарушувања на движењето) кај деца до 11-годишна возраст. Просечното време на следење за децата од групата изложена на валпроат се движело помеѓу 5,0 и 9,2 години, во споредба со 4,8 и 6,6 години за децата во групата изложена на ламотригин или леветирацетам.

- Мета-анализа на податоци од 3 нордиски земји покажала вкупен прилагоден коефициент на ризик (англ. *pooled adjusted hazard ratio*) од 1,50 (95% CI: 1,09-2,07) за невроразвојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат како монотерапија во текот на 3 месеци пред зачнувањето, во споредба со ламотригин или леветирацетам како монотерапија.
- Прилагодениот кумулативен ризик (англ. *adjusted cumulative risk*) на невро-развојни нарушувања се движеше од 4,0% до 5,6% во групата со валпроат во монотерапија во споредба со 2,3% до 3,2% во групата со ламотригин или леветирацетам како монотерапија.

Испитувањето не било доволно големо за да се идентификуваат подтиповите на невроразвојни нарушувања кај децата кај кои може да има зголемен ризик да се појават. Бидејќи студијата има ограничувања, вклучително и можно маскирано влијание на индикацијата (англ. *confounding by indication*) и разликите во времето на следење помеѓу изложените групи, ризикот од невроразвојни нарушувања кај децата чии татковците користеле валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето се смета за потенцијален ризик и причинско-последичната врска со валпроат не е потврдена.

Во гореспоменатата студија, не бил проценет ризикот од невроразвојни нарушувања кај децата на татковците кои престанале да користат валпроат повеќе од 3 месеци пред зачнувањето, односно кај кои била овозможена нова сперматогенеза без изложување на валпроат.

Воочениот потенцијален ризик од невроразвојни нарушувања по изложување на валпроат од страна на таткото во текот на 3 месеци пред зачнувањето е помал од познатиот ризик од невроразвојни нарушувања по изложување на валпроат на мајката за време на бременоста. Кога валпроатот се користи како монотерапија кај жени, студиите на деца од предучилишна возраст изложени на валпроат *in utero* покажуваат дека 30-40 % од децата имаат доцнења во раниот развој, како што се одложен развој на говорот и одењето, послаби интелектуални способности, послаби јазични вештини (говор и разбирање) и проблеми со меморијата.

Врз основа на достапните податоци, донесени се нови мерки на претпазливост за употреба на валпроат кај мажи како што е наведено во резимето на ова писмо. Информациите за лековите што содржат валпроат ќе се ажурираат за да се информираат здравствените работници и пациентите за потенцијалниот ризик од невроразвојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат и да се обезбедат упатства за употреба на валпроат кај машки пациенти. Дополнително, едукативни материјали ќе бидат достапни за здравствените работници и машките пациенти.

Овие едукативни материјали вклучуваат:

- ажуриран Водич за здравствени работници со посебен дел за употреба на лекови кои содржат валпроат кај машки пациенти;
- нов Водич за машки пациенти, кој треба да биде достапен за машките пациенти кои користат лекови кои содржат валпроат;



- ажурирана постоечка Картичка за пациентот со информации за машки пациенти, која е дел од пакувањето на лекот и секој пациент ќе ја добие при земање на лекот во аптека.

### Повик за пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј, бр.54, I-ви кат), или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Ова ќе овозможи брзо идентификување нови безбедносни информации. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакана реакција за овој лек.

Дополнително, сомнежот за несакано дејство на овој лек, можете да го пријавите и до Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија:

Носител на одобрение	Име на лекот	Одговорно лице за фармаковигиланца
АМИКУС ФАРМА довел e-mail: medinfo.northmacedonia@ swixxbiopharma.com телефон: 02 3286 400	ДЕРАКИНЕ CHRONO/ДЕПАКИНЕ ХРОНО 300 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување (valproic acid, sodium valproate)	Ксенија Мицкова Димитрова e-mail: ksenija.mickova- dimitrova@swixxbiopharm a.com тел: 070 276 973
	ДЕРАКИНЕ CHRONO/ДЕПАКИНЕ ХРОНО 500 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување (valproic acid, sodium valproate)	
	ДЕРАКИНЕ/ДЕПАКИНЕ, 57,64 mg/ml сируп (sodium valproate)	

Со почит,

Ксенија Мицкова Димитрова  
Одговорно лице за фармаковигиланца

