

PRAC препорачува мерки на претпазливост поврзани со потенцијалниот ризик од невноразвојни нарушувања кај деца чии татковци користат лекови кои содржат валпроат

30.01.2024

Комитетот за проценка на ризик во областа на фармаковигиланца (PRAC) при Европската агенција за лекови (EMA) препорачува мерки на претпазливост при лекување на машки пациенти со лекови кои содржат валпроат. Овие мерки се насочени кон потенцијалниот зголемен ризик од невноразвојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето. Лековите кои содржат валпроат се користат за лекување на епилепсија, биполарно растројство и, во некои земји на Европската унија (EU), во третман на мигрена.

PRAC препорача дека започнувањето и следењето на третманот со валпроат кај машките пациенти треба да се врши под надзор на лекар специјализиран за третман на епилепсија, биполарно растројство или мигрена.

Лекарите треба да ги информираат машките пациенти кои користат валпроат за можниот ризик и да разговараат со нив за потребата да се разгледа употребата на ефикасна контрацепција, како кај пациентите така и кај нивните партнери. Третманот на машките пациенти со валпроат треба редовно да се оценува за да се земе предвид континуираната соодветност на оваа терапија, особено ако пациентот планира да има дете.

При донесувањето на овој заклучок, PRAC ги оцени податоците од ретроспективната опсервациска студија спроведена од носителите на одобренјата за ставање во промет на лекови кои содржат валпроат, како обврска што следеше по претходна евалуација на употребата на валпроат за време на бременост. Комитетот, исто така, ги разгледа податоците од други извори, вклучително и претклинички (лабораториски) студии и научна литература, и се консултирал со пациенти и лекари.

Оваа ретроспективна опсервациска студија користела податоци од неколку регистри во Данска, Норвешка и Шведска и ги разгледувала исходите од раѓање на деца чии татковци користеле валпроат или ламотригин или леветирацетам (други лекови кои се користат за лекување на состојби слични на оние за кои се користи валпроат) околу времето на зачнувањето.

Резултатите од ова испитување укажуваат дека може да има зголемен ризик од невноразвојни нарушувања кај децата чии татковци користеле валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето. Невноразвојните нарушувања се развојни потешкотии кои започнуваат во раното детство, како што се нарушувања од спектарот на аутизам, интелектуална попреченост, комуникациски нарушувања, нарушување на хиперактивност со дефицит на внимание (АДХД) и тешкотии во движењето.

Податоците покажале дека околу 5 од 100 деца имале невноразвојно нарушување ако таткото бил третиран со валпроат, во споредба со околу 3 од 100 деца на татковци третирани со ламотригин или леветирацетам. Ова испитување не го разгледало ризикот кај децата чии татковци престанале да користат валпроат повеќе од 3 месеци пред зачнувањето.

Можниот ризик кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето е помал од претходно потврдениот ризик кај деца чии мајки биле третирани со валпроат за време на бременоста. Се проценува дека околу 30 до 40 на 100 деца од предучилишна возраст чии мајки користеле валпроат за време на бременоста може да имаат развојни потешкотии во раното детство, како што се доцнење во започнувањето со одење и зборување, послаби интелектуални способности во споредба со другите деца и тешкотии со говорот и меморијата.

Податоците за испитуваните машки пациенти биле ограничени, вклучувајќи ги разликите помеѓу групите во условите за кои се администрираат лековите и во периодот на следење. Затоа, PRAC не можел да утврди дали зголемената инциденца на овие нарушувања наведени во ова испитување се должи на употребата на валпроат. Дополнително, ова испитување не било доволно големо за да се идентификуваат видовите на невrorазвојни нарушувања кај децата кои може да бидат изложени на зголемен ризик да ги развијат. Сепак, Комисијата оценила дека мерките на претпазливост се оправдани со цел да се информираат пациентите и здравствените работници.

Информациите за лекот (збирниот извештај за особините на лекот и упатството за пациентот) и едукативните материјали за лековите што содржат валпроат ќе бидат ажурирани со информации за потенцијалниот ризик од невrorазвојни нарушувања и соодветни мерки на претпазливост.

На седницата на PRAC, исто така, се разговарало за упатување на писмо до здравствените работници (DHPC) со валидни информации за лекови кои содржат валпроат. Преку DHPC, здравствените работници ќе бидат информирани за потенцијалниот ризик од невrorазвојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето. Препораките на PRAC ќе бидат проследени до Координативната група за меѓусебно признавање и децентрализирани процедури за хумани лекови - (CMDh), која ќе го усвои конечното мислење во ЕМА.

Информации за пациентите

Новите информации укажуваат дека може да има зголемен ризик од невrorазвојни нарушувања (развојни потешкотии кои започнуваат во раното детство) кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето, во споредба со децата на татковците кои користеле ламотригин или леветирацетам.

Бидејќи испитувањето имало ограничувања, не е можно да се потврди дека овој зголемен ризик е предизвикан од валпроат.

Се препорачува лекар специјалист со искуство во лекување на болести за кои е индициран лекот да го започне и да го надгледува третманот.

Лекарот редовно ќе го проценува третманот со валпроат за да разгледа дали валпроатот сè уште е најсоодветната терапевтска опција за одреден пациент и ќе разговара за други можни опции за третман со пациентот, во зависност од спецификите на секој пациент.

Како мерка на претпазливост, лекарот треба да разговара со пациентите за следново:

потенцијалниот ризик за деца чии татковци користат валпроат;

потребата да се земе предвид ефективна контрацепција (контрола на зачнувањето) за машкиот пациент и за партнерката, за време на третманот и 3 месеци по прекилот на администрацијата на валпроат;

потребата да се консултира лекар во случај пациентот да планира да има дете дури и пред да престане со употреба на контрацепција;

за тоа зошто не треба да се донира сперма додека се зема валпроат и 3 месеци по прекилот на валпроатот.

Ако партнерката на пациентот забремени додека пациентот користел валпроат 3 месеци пред зачнувањето, пациентите или нивните партнерки треба да се јават кај својот лекар за било какви прашања.

Пациентите не треба да го прекинат лекувањето пред да се консултираат со својот лекар. Во случај на самостојна одлука да се прекине терапијата, симптомите на болеста може да се влошат.

Лекарот ќе му даде на пациентот едукативен материјал наменет за пациентите. Пациентите ќе добијат и каричка за пациентот, заедно со пакувањето на лекот, за да ги потсети на потенцијалниот ризик од употреба на валпроат.

Информации за здравствените работници

Третманот на машки пациенти со валпроат се препорачува да се започне и да се надгледува од лекар специјалист искусен во третман на епилепсија, биполарно растројство или мигрена.

Здравствените работници треба:

да ги информираат машките пациенти кои моментално земаат валпроат за потенцијалниот ризик од невrorазвојни нарушувања и да разгледаат дали валпроатот сè уште е најсоодветната опција за третман;

да разговараат со машките пациенти за потребата да се разгледа ефикасна контрацепција, вклучително и за нивниот партнер, додека земаат валпроат и најмалку 3 месеци по прекилот на валпроатот;

да ги информираат машките пациенти за потребата од редовни прегледи, при што лекарот ќе процени дали валпроатот останува најсоодветната терапевтска опција за пациентот и да разговара со пациентот за други соодветни терапевтски опции за секој пациент.

да ги советуваат машките пациенти да не донираат сперма за време на администрацијата на валпроат и 3 месеци по прекилот на администрацијата на валпроат;

да му предадат на пациентот нов едукативен материјал за пациентот и да ги информираат за картичката за пациентот што е прикачена или вклучена во пакувањето на лекот.

Споменатите превентивни мерки се засноваат на проценката на PRAC на податоците од ретроспективна опсервациска студија (EUPAS34201). Резултатите укажуваат на зголемен ризик од невrorазвојни нарушувања кај децата чии татковци користеле валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето, во споредба со ризикот кај децата чии татковци користеле ламотригин или леветирацетам.

Мета-анализата на податоците од 3 нордски земји покажла здружен прилагоден коефициент на ризик [анг. pooled adjusted hazard ratio (HR)] од 1.50 (95% CI: 1.09-2.07) за невроразвојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето, во споредба со ламотригин или леветирацетам. Прилагодениот кумулативен ризик од невроразвојни нарушувања бил проценет на околу 5% во групата третирана со валпроат, во споредба со околу 3% во групата третирана со ламотригин и леветирацетам. Не била забележана разлика во ризикот од вродени малформации помеѓу овие две групи.

Во гореспоменатата студија, не бил проценет ризикот од невроразвојни нарушувања кај деца чии татковци престанале да користат валпроат повеќе од 3 месеци пред зачнувањето.

Претходните препораки за избегнување на изложеност на лекови кои содржат валпроат кај жените за време на бременоста поради ризикот од вродени малформации и невроразвојни нарушувања остануваат во сила.

Пиисмо до здравствени рабосници (DHPC) ќе биде испратено до сите здравствени работници кои пропишуваат, издаваат или администрираат лекови кои содржат валпроат. DHPC - то ќе биде објавен и на веб-страната на МАЛМЕД.

Повеќе за лекот

Лековите кои содржат валпроат се користат во третманот на епилепсија и биполарно растројство. Во некои земји на ЕУ, валпроатот е одобрен и за превенција од мигрена.

Активната супстанција на овие лекови може да биде: валпроична киселина, магнезиум валпроат, натриум валпроат, валпроат полунатриум или валпромид.

Во Република Северна Македонија се одобрени следниве лекови кои содржат валпроат:

| <u>Латинично име</u> | <u>Генеричко име</u> | <u>Јачина</u> | <u>Пакување</u> | <u>Фармацевтска форма</u> | <u>Носител на одобрение</u> |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------|---|--|-----------------------------|
| DEPAKINE CHRONO | valproic acid, sodium valproate | 500 mg | PP туба со 30 филм-обложени таблети/кутија | филм-обложена таблета со продолжено ослободување | АМИКУС ФАРМА довел |
| DEPAKINE CHRONO | valproic acid, sodium valproate | 300 mg | 100 филм-обложени таблети (2 PP туби x 50)/кутија | филм-обложена таблета со продолжено ослободување | АМИКУС ФАРМА довел |
| VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP | valproic acid, sodium valproate | 500 mg | 30 таблети (блистер 3 x 10)/кутија | таблета со продолжено ослободување | ПЛИВА довел |
| VALPROAT - RATIOPHARM CHRONO | valproic acid, sodium valproate | 300 mg | 100 таблети (блистер 10 x 10)/кутија | таблета со продолжено ослободување | ПЛИВА довел |

Овие лекови се издаваат во аптека само на рецепт (P).

Повеќе за постапката

Евалуацијата на валпроатот започнала на 13 март 2023 година по добивањето на резултатите од пост-маркетиншката студија за безбедност (анг. post-authorisation safety study, PASS), EUPAS34201, од страна на носителот на одобрението за ставање во промет за лекови што содржат валпроат, во согласност со член 107р од Директивата 2001 /83/ЕС. Наведената студија била обврска што произлегла од претходна евалуација на употребата на валпроат за време на бременоста.

Проценката ја спроведува PRAC, комитетот одговорен за проценка на безбедносните прашања поврзани со лекови за хумана употреба, кој усвоил низа препораки. Препораките на PRAC ќе бидат проследени до Координативната група за меѓусебно признавање и децентрализирани процедури за хумани лекови - (CMDh), која ќе го усвои конечното мислење во ЕМА. CMDh е тело кое ги претставува земјите-членки на ЕУ и Исланд, Лихтенштајн и Норвешка. Таа е одговорна за обезбедување хармонизирани безбедносни стандарди за лекови одобрени со националните процедури во ЕУ.