

19.02.2024

## **Lieky s obsahom valproátu\*: nové opatrenia týkajúce sa potenciálneho rizika neurovývinových porúch u detí otcov liečených valproátom počas 3 mesiacov pred počatím**

Vážený zdravotnícky pracovník,

držiteľa rozhodnutí o registrácii liekov s obsahom valproátu si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľujú informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

### **Zhrnutie**

- **Výsledky retrospektívnej observačnej štúdie, vykonanej v 3 škandinávskych krajinách, naznačujú zvýšené riziko neurovývinových porúch (*neurodevelopmental disorders*, NDD) u detí (vo veku 0 až 11 rokov) narodených mužom, ktorí sa liečili valproátom v monoterapii 3 mesiace pred počatím v porovnaní s deťmi narodenými mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii. Vzhľadom na obmedzenia štúdie je toto riziko možné, ale nie potvrdené.**

### **Nové opatrenia na používanie valproátu u pacientov mužského pohlavia**

- **Odporúča sa, aby bola u pacientov mužského pohlavia liečba valproátom iniciovaná a prebiehala pod dohľadom lekára - špecialistu so skúsenosťami v liečbe epilepsie a bipolárnej poruchy.**
- **Predpisujúci lekári majú pacientov mužského pohlavia informovať o možnom riziku a prekonzultovať s nimi potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, vrátane antikoncepcie pre partnerku, počas liečby a počas 3 mesiacov po ukončení liečby valproátom.**
- **Liečbu valproátom u pacientov mužského pohlavia majú predpisujúci lekári pravidelne prehodnocovať, aby posúdili, či valproát zostáva pre pacienta najvhodnejšou liečbou.**
- **U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú počať dieťa, sa majú zvážiť a vysvetliť pacientovi iné vhodné možnosti liečby. U každého pacienta sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti. Odporúča sa, aby sa v prípade potreby vyžiadala rada špecialistu so skúsenosťami v liečbe epilepsie a bipolárnej poruchy.**
- **Pacienti mužského pohlavia majú byť upozornení, aby počas liečby a najmenej 3 mesiace po jej ukončení nedarovali spermie.**
- **Pacientom mužského pohlavia je potrebné poskytnúť Príručku pre pacientov.**

\* Valproát je registrovaný pod názvami: Convulex kapsuly 300 mg/ 500 mg, Convulex CR, Convulex, Convulex 300 mg/ml kvapky, Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg, Orfiril long 150 mg/ 300 mg/ 500 mg/ 1000 mg , Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

## Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) agentúry EMA vyhodnotil údaje zo štúdie [EUPAS34201](#), ktorú vykonali farmaceutické spoločnosti ako povinnosť po predchádzajúcom [celoeurópskom preskúmaní](#) používania valproátu počas tehotenstva (kompletné webové adresy sú uvedené nižšie). Primárnym cieľom bolo preskúmať riziko NDD u detí ktorých otcovia boli v období 3 mesiacov pred počatím liečení valproátom v monoterapii v porovnaní s lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii.

V tejto retrospektívnej observačnej štúdii boli použité údaje z viacerých registrov v Dánsku, Švédsku a Nórsku.

Primárnym predmetom záujmu boli NDD u detí do 11 rokov. Zložený koncový ukazovateľ zahŕňal poruchy autistického spektra, mentálne postihnutie, poruchy komunikácie, poruchu pozornosti s hyperaktivitou a poruchy hybnosti. Priemerná doba sledovania detí v skupine s valproátom bola v rozmedzí od 5,0 do 9,2 rokov v porovnaní so 4,8 a 6,6 rokov u detí v skupine s lamotrigínom/levetiracetamom.

- Výsledkom metaanalýzy údajov z 3 krajín bol súhrnný upravený pomer rizika (*hazard ratio*, HR) 1,50 (95 % CI: 1,09 - 2,07) pre NDD u detí otcov liečených valproátom v monoterapii počas 3 mesiacov pred počatím v porovnaní so skupinou liečenou buď lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii.
- Upravené kumulatívne riziko NDD sa pohybovalo v rozmedzí od 4,0 % do 5,6 % v skupine s valproátom v monoterapii v porovnaní s 2,3 % až 3,2 % v kombinovanej skupine s monoterapiou lamotrigínom alebo levetiracetamom.

Štúdia nebola dostatočne veľká na to, aby sa preskúmali súvislosti s jednotlivými podtypmi NDD. Vzhľadom na obmedzenia štúdie, vrátane možného vplyvu indikácií a rozdielov v dobe sledovania medzi exponovanými skupinami, sa riziko NDD u detí otcov, ktorí používali valproát počas 3 mesiacov pred počatím, považuje za potenciálne riziko. Príčinná súvislosť s valproátom sa nepotvrdila.

Štúdia neskúmala riziko NDD u detí otcov, ktorí prerušili liečbu valproátom skôr ako 3 mesiace pred počatím (t. j. bola umožnená nová spermatogenéza bez expozície valproátu).

Pozorované potenciálne riziko NDD u detí otcov, ktorí sa liečili valproátom počas 3 mesiacov pred počatím, je nižšie ako už skôr potvrdené riziko u detí narodených ženám liečeným valproátom počas tehotenstva. Štúdie u detí v predškolskom veku, ktoré boli *in utero* vystavené valproátu pri užívaní matkou v monoterapii preukazujú, že až u 30 – 40 % detí dochádza k oneskoreniu ich vývinu v ranom detstve, ako je oneskorenie reči a chôdze, zníženie intelektuálnych a jazykových schopností (rozprávanie a porozumenie) a problémy s pamäťou.

EUPASS34201: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=50599>

Celoeurópskom preskúmaní:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-and-related-substances-0>

\* Valproát je registrovaný pod názvami: Convulex kapsuly 300 mg/ 500 mg, Convulex CR, Convulex, Convulex 300 mg/ml kvapky, Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg, Orfiril long 150 mg/ 300 mg/ 500 mg/ 1000 mg , Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

Na základe dostupných údajov sa prijali nové opatrenia na používanie valproátu u mužov, ako je uvedené v "Zhrnutí" vyššie. Súhrn charakteristických vlastností lieku a Písomná informácia pre používateľa sa pre všetky lieky s obsahom valproátu aktualizujú s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov o potenciálnom riziku NDD u detí mužov liečených valproátom a poskytnúť usmernenia týkajúce sa jeho používania u mužov. Okrem toho budú k dispozícii edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov mužského pohlavia. Tieto materiály budú zahŕňať:

- aktualizovanú Príručku pre zdravotníckych pracovníkov s osobitnou časťou o používaní valproátu u pacientov mužského pohlavia;
- novú Príručku pre pacientov mužského pohlavia, ktorú je potrebné poskytnúť pacientom mužského pohlavia užívajúcim valproát;
- aktualizáciu existujúcej Karty pacienta s informáciami pre pacientov mužského pohlavia, ktorá bude súčasťou vonkajšieho obalu alebo bude k nemu priložená tak, aby ju pacient dostal v lekárni pri každom výdaji lieku.

### ***Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky***

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky súvisiace s používaním liekov obsahujúcich valproát na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Kvetná 11  
825 08 Bratislava  
tel.: + 421 2 507 01 206  
e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

\* Valproát je registrovaný pod názvami: Convulex kapsuly 300 mg/ 500 mg, Convulex CR, Convulex, Convulex 300 mg/ml kvapky, Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg, Orfiril long 150 mg/ 300 mg/ 500 mg/ 1000 mg , Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

▼Tieto lieky sú predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Názov lieku*	Držiteľ registračného rozhodnutia / zástupca držiteľa	Kontakt
<b>Convulex kapsuly 300 mg/ 500 mg Convulex CR Convulex Convulex 300 mg/ml kvapky</b>	G.L. Pharma GmbH	G.L. Pharma Slovakia, s.r.o. Stromová 13, 831 01 Bratislava, tel.: + 421 2 3810 47 48 email: <a href="mailto:hlasenie@gl-pharma.sk">hlasenie@gl-pharma.sk</a>
<b>Depakine 400 mg/4 ml Depakine Chrono 500 mg Depakine</b>	Sanofi Winthrop Industrie/ Swixx Biopharma, s.r.o	Swixx Biopharma, s.r.o., Eurovea Central 3, Pribinova 10, Bratislava, tel.: +421 220 833 600 email: <a href="mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com">medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com</a>
<b>Orfiril long 150 mg/ 300 mg/ 500 mg/ 1000 mg</b>	Desitin Arzneimittel GmbH, Nemecko / Desitin Pharma s.r.o.	Desitin Pharma s.r.o. Trojičné námestie 13, 821 06 Bratislava, tel.: + 421 2 5556 3810 email: <a href="mailto:desitin@desitin.sk">desitin@desitin.sk</a>
<b>Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg</b>	ratiopharm GmbH	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava tel.: + 421 2 5726 7911 email: <a href="mailto:safety.sk@teva.sk">safety.sk@teva.sk</a>

Kontaktné údaje na jednotlivé spoločnosti:

S pozdravom,

MUDr. Vladimír Reptiš



Medical Lead Slovakia

\* Valproát je registrovaný pod názvami: Convulex kapsuly 300 mg/ 500 mg, Convulex CR, Convulex, Convulex 300 mg/ml kvapky, Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg, Orfiril long 150 mg/ 300 mg/ 500 mg/ 1000 mg , Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg