

## **Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra valproato: naujos priemonės dėl galimos nervų sistemos raidos sutrikimų rizikos vaikams, kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo buvo gydomi valproatu**

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste!

Šis laiškas siunčiamas suderinus su Europos vaistų agentūra (EVA) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba, siekiant Jums pateikti toliau nurodytą informaciją.

### **Santrauka**

- **3 Šiaurės šalyse atliktas retrospektyvus stebėjimo tyrimas rodo, kad vaikams (nuo 0 iki 11 metų amžiaus), kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo buvo gydomi vien valproatu, palyginti su vaikais, kurių tėvams buvo taikoma lamotrigino arba levetiracetamo monoterapija, padidėja nervų sistemos raidos sutrikimų (NSRS) rizika. Dėl tyrimo apribojimų ši rizika yra galima, tačiau nepatvirtinta.**

### ***Naujos priemonės, susijusios su valproato vartojimu pacientams vyrams***

- **Rekomenduojama, kad pacientų vyrų gydymą valproatu pradėtų ir prižiūrėtų specialistas, turintis patirties gydant epilepsiją, bipolinį sutrikimą arba migreną.**
- **Vaistinių preparatą skiriantys gydytojai turi informuoti pacientus vyrus apie galimą riziką ir su jais aptarti būtinybę apsvarstyti veiksmingos kontracepcijos reikalingumą (įskaitant moteriškos lyties partnerės kontracepciją) valproato vartojimo laikotarpiu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.**
- **Gydymą valproatu pacientams vyrams skiriantys gydytojai turi reguliariai jį peržiūrėti, kad įvertintų, ar gydymas valproatu pacientui ir toliau yra tinkamiausias.**
- **Jei pacientas vyras planuoja apvaisinti partnerę, reikia apsvarstyti tinkamo alternatyvaus gydymo galimybes ir jas aptarti su pacientu. Reikia įvertinti individualias kiekvieno paciento aplinkybes. Rekomenduojama pririnkus kreiptis patarimo į specialistą, turintį patirties gydant epilepsiją ar bipolinį sutrikimą arba migreną.**
- **Pacientams vyrams reikia nurodyti gydymo laikotarpiu ir mažiausiai 3 mėnesius po jo nutraukimo nebūti spermų donorais.**
- **Pacientams vyrams turi būti duotas paciento vadovas.**

### ***Bendroji informacija apie saugumo problemą***

EVA Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) įvertino farmacijos bendrovių atlikto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, tyrimo (EUPAS32401) duomenis (bendrovės buvo įpareigosios atlikti tokį tyrimą po ankstesnės valproato vartojimo nėštumo laikotarpiu [peržiūros ES mastu](#)). Pagrindinis tikslas buvo iširti NSRS riziką vaikams, kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo vartojo vien valproatą, palyginti su lamotrigino arba levetiracetamo monoterapija. Šis retrospektyvinis stebėjimo tyrimas atliktas naudojant duomenis iš kelių registru duomenų bazių Danijoje, Švedijoje ir Norvegijoje. Pagrindinė analizuota baigtis buvo NSRS (sudėtinė vertinamoji baigtis, apimanti autizmo spektro sutrikimus, intelekto sutrikimus, bendravimo sutrikimus, dėmesio stokos / hiperaktyvumo sutrikimus, judesių sutrikimus) vaikams iki 11 metų amžiaus. Vidutinis valproato grupės vaikų stebėjimo laikotarpis svyravo nuo 5,0 iki 9,2 metų, palyginti su 4,8 ir 6,6 metų lamotrigino / levetiracetamo grupės vaikais.

- Atlikus 3 šalių duomenų metaanalizę, nustatytas bendras koreguotas rizikos santykis (RS) buvo 1,50 (95 % PI: 1,09–2,07) vertinant NSRS vaikams, kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo buvo gydomi vien valproatu, palyginti su kombinuota lamotrigino / levetiracetamo monoterapijos grupe.
- Koreguota kumuliacinė NSRS rizika svyravo nuo 4,0 % iki 5,6 % valproato monoterapijos grupėje ir nuo 2,3 % iki 3,2 % kombinuotoje lamotrigino / levetiracetamo monoterapijos grupėje.

Tyrimas nebuvo pakankamai didelis, kad būtų galima iširti sąsajas su konkrečiais NSRS potipiais. Dėl tyrimo apribojimų, įskaitant galimą indikacijų įtaką ir stebėjimo laiko skirtumus ekspozicijos grupėse, NSRS rizika tėvų, kurie vartojo valproatą 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo, vaikams laikoma potencialia rizika, o priežastinis ryšys su valproatu nėra patvirtintas.

Tyrimas nebuvo vertinama NSRS rizika vaikams, kurių tėvai gydymą valproatu nutraukė iki partnerės apvaisinimo likus daugiau kaip 3 mėnesiams (t. y. kuriems įvyko nauja spermatogenezė be valproato ekspozicijos).

Pastebėta galima NSRS rizika po ekspozicijos tėvo organizme 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo yra mažesnė nei žinoma NSRS rizika po ekspozicijos motinos organizme nėštumo laikotarpiu. Kai valproatas skiriamas moterims kaip monoterapija, ikimokyklinio amžiaus vaikų, kuriuos valproatas paveikė nėštumo metu, tyrimai rodo, kad iki 30–40 % jų pasireiškia ankstyvosios raidos gebėjimų vėlavimas, tai yra, jie pradeda vėliau kalbėti ir vaikščioti, jų intelektualiniai gebėjimai yra žemesni, yra menki kalbos įgūdžiais (kalbėjimas ir supratimas), prastesnė atmintis.

Remiantis turimais duomenimis, buvo patvirtintos naujos priemonės dėl valproato vartojimo vyrams, kaip nurodyta pirmiau pateiktoje santraukoje. Atnaujinami visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, informaciniai dokumentai, siekiant informuoti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus apie galimą NSRS riziką valproatu gydytų vyrų vaikams ir pateikti rekomendacijas dėl valproato vartojimo vyrams. Be to, sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams vyrams bus parengta mokomoji medžiaga. Šią medžiagą sudaro:

- atnaujintas sveikatos priežiūros specialistams skirtas vadovas su specialiu skyriumi apie valproato vartojimą pacientams vyrams;
- naujas vyrams skirtas paciento vadovas, kuris turi būti pateikiamas valproatą vartojantiems pacientams vyrams;
- atnaujinta esama paciento kortelė su pacientams vyrams skirta informacija, įtraukta į išorinę pakuotę arba pridėta prie jos, kad kortelė būtų pateikiama vaistinėje kiekvieną kartą pacientui išduodant vaistinį preparatą.

### ***Kvietimas pranešti***

Apie visus įtariamus nepageidaujamus reiškinius reikia pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos.

1. Tiesiogiai užpildant pranešimo formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>;
2. užpildant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama čia, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)).

Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną.

**Kompanijų kontaktiniai duomenys**

<b>Registruotojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Elektroninis paštas</b>	<b>Telefonas</b>
Sanofi Winthrop Industrie (vietinis atstovas UAB Swixx Biopharma)	Depakine, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere	medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com	+37052369140
G.L. Pharma GmbH	Convulex, Convulex retard	office@gl-pharma.lt	+37052610705
Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas	Valproate sodium Sandoz	info.lithuania@sandoz.com	+37052636037

Pagarbiai,

Vytautė Venckė

UAB Swixx Biopharma Farmakologinio budrumo vadybininkė