

19 lutego 2024

## **Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia**

### **Produkty lecznicze zawierające walproinian: nowe informacje dotyczące potencjalnego ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci mężczyzn leczonych walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka**

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (z ang. European Medicines Agency - EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych, pragną przekazać następujące informacje:

#### **Podsumowanie**

- Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 3 krajach skandynawskich sugeruje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych (z ang. neurodevelopmental disorders - NDD) u dzieci (w wieku od 0 do 11 lat), których ojcowie byli leczeni walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii. Ze względu na ograniczenia badania, ryzyko to jest możliwe, ale nie zostało potwierdzone.

#### **Nowe zalecenia dotyczące stosowania walproinianu u mężczyzn**

- Zaleca się, aby u pacjentów płci męskiej leczenie walproinianem było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej .
- Lekarze przepisujący lek powinni poinformować leczonych mężczyzn o potencjalnym ryzyku i omówić z nimi potrzebę rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia.

- Lekarze przepisujący lek powinni regularnie kontrolować terapię walproinianem u mężczyzn, aby ocenić, czy walproinian pozostaje najodpowiedniejszą metodą leczenia dla danego pacjenta.
- W przypadku pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie potrzeby zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.
- Pacjentom należy zalecić, aby nie oddawali nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.
- Pacjenci powinni otrzymać przewodnik dla pacjentów.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (z ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA), ocenił dane z przeprowadzonego przez firmy farmaceutyczne badania ([EUPAS34201](#)) dla produktów zawierających walproinian, wymaganego w następstwie wcześniejszej [ogólnoeuropejskiej oceny](#) stosowania walproinianu w czasie ciąży. Głównym celem była ocena ryzyka wystąpienia NDD u dzieci mężczyzn stosujących walproinian w monoterapii w porównaniu z lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka. To retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono z wykorzystaniem danych z wielu baz danych rejestrów w Danii, Szwecji i Norwegii. Pierwszorzędownym punktem końcowym były zaburzenia neurorozwojowe (złożony punkt końcowy obejmujący zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia komunikacji, deficyt uwagi/zespół nadpobudliwości psychoruchowej, zaburzenia ruchowe) u dzieci w wieku do 11 lat. Średni czas obserwacji dzieci w grupie walproinianu wynosił od 5,0 do 9,2 lat w porównaniu do 4,8 do 6,6 lat w grupie lamotryginy/lewetyracetamu.

- W metaanalizie danych z 3 krajów uzyskano zbiorczy skorygowany współczynnik ryzyka (z ang. hazard ratio - HR) wynoszący 1,50 (95% CI: 1,09–2,07) dla NDD u dzieci mężczyzn leczonych walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem w porównaniu do złożonej grupy obejmującej lamotryginę/lewetyracetam w monoterapii.
- Skorygowane skumulowane ryzyko NDD wahało się od 4,0% do 5,6% w grupie otrzymującej walproinian w monoterapii w porównaniu z 2,3% do 3,2% w złożonej grupie otrzymującej lamotryginę/lewetyracetam w monoterapii.

Badanie nie było wystarczająco duże, aby ocenić powiązania z określonymi podtypami NDD. Ze względu na ograniczenia badania, w tym potencjalny zakłócający wpływ wskazań i różnice w czasie obserwacji między narażonymi grupami, ryzyko NDD u dzieci mężczyzn, którzy przyjmowali walproinian w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, jest uważane za potencjalne, a związek przyczynowy ze stosowaniem walproinianu nie został potwierdzony.

W badaniu nie oceniano ryzyka NDD u dzieci mężczyzn, którzy przerwali leczenie walproinianem na ponad 3 miesiące przed poczęciem (tj. była możliwa nowa spermatogeneza bez narażenia na walproinian).

Zaobserwowane potencjalne ryzyko NDD po narażeniu ojca w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem jest mniejsze niż znane ryzyko wystąpienia NDD po narażeniu matki podczas ciąży. Gdy walproinian jest podawany kobietom w monoterapii, badania dzieci w wieku przedszkolnym narażonych in utero na walproinian wykazują, że nawet u 30-40% dzieci występują opóźnienia wczesnego rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczęcie mówienia i chodzenia, mniejsza sprawność intelektualna, niska sprawność językowa (mówienie i rozumienie) i problemy z pamięcią.

W oparciu o dostępne dane przyjęto nowe środki dotyczące stosowania walproinianu u mężczyzn, zgodnie z powyższym „streszczeniem”. Druki informacyjne wszystkich produktów leczniczych zawierających walproinian są aktualizowane w celu poinformowania fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów o potencjalnym ryzyku wystąpienia NDD u dzieci mężczyzn leczonych walproinianem oraz w celu zapewnienia wytycznych dotyczących stosowania walproinianu u mężczyzn. Ponadto dostępne będą materiały edukacyjne dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów płci męskiej.

Obejmują one:

- zaktualizowany przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej ze specjalną częścią dotyczącą stosowania walproinianu u mężczyzn;
- nowy przewodnik dla pacjentów płci męskiej, który należy przekazać mężczyznom stosującym walproinian;
- zaktualizowaną, dotychczasową kartę pacjenta z informacjami dla pacjentów płci męskiej, znajdującą się w opakowaniu zewnętrznym lub do niego dołączoną, aby pacjent otrzymywał ją w aptece za każdym razem, gdy jest mu wydawany lek.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających walproinian zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest również na stronie:

[www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)

## **Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych**

Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z danych wymienionych w Tabeli nr 1. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt.

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami podmiotów odpowiedzialnych wymienionych w Tabeli nr 1.

z upoważnienia Prezesa

Andrzej Czesławski

Dyrektor

/dokument podpisany elektronicznie/

Tabela 1 Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych i/lub przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych

<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	<b>Dane kontaktowe</b>
Orion Corporation	Absenor	MBR Consulting Sp. z o.o. ul. Madalińskiego 20 lok. 12 02-513 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:adr@mbrconsulting.com.pl">adr@mbrconsulting.com.pl</a> fax. + 48 22 370 21 09 <a href="https://orionpharma.info.pl/">https://orionpharma.info.pl/</a>
G.L. Pharma GmbH	Convival Chrono, 300 mg* Convival Chrono, 500 mg Convulex Convulex 150 Convulex 300	G.L. Pharma Poland Sp. z o.o. Al. Jana Pawła II 61/313 01-031 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:pv@gl-pharma.pl">pv@gl-pharma.pl</a> tel.: +48 601 838 432 <a href="http://www.gl-pharma.pl">www.gl-pharma.pl</a>
Sanofi Winthrop Industrie  Sanofi-Aventis Sp. z o.o.	Depakine  Depakine Chrono 300 Depakine Chrono 500 Depakine Chronosphere 100 Depakine Chronosphere 250 Depakine Chronosphere 500 Depakine Chronosphere 750 Depakine Chronosphere 1000	Sanofi-Aventis Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:adr.pl@sanofi.com">adr.pl@sanofi.com</a> tel.: + 48 22 280 00 00 faks: + 48 22 280 06 03 <a href="http://www.sanofi.pl">www.sanofi.pl</a>

Sandoz GmbH	ValproLEK 300 ValproLEK 500	Sandoz Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 50 C 02-672 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: <a href="mailto:adverse.event.poland@sandoz.com">adverse.event.poland@sandoz.com</a> tel.: + 48 22 209 7000 faks: + 48 22 209 7001 <a href="http://www.sandoz.pl">www.sandoz.pl</a>
-------------	--------------------------------	--

\* Produkt leczniczy nie znajduje się w obrocie na terenie Polski na dzień dystrybucji komunikatu.