

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

19. února 2024

**Léčivé přípravky obsahující valproát: nová opatření týkající se potenciálního rizika neurovývojových poruch u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím**

Vážená paní doktorko/vážený pane doktore, vážená paní magistro/vážený pane magistře,

držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících valproát ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) by Vás rádi informovali o následujícím:

### Souhrn

- Retrospektivní observační studie provedená ve 3 severských zemích naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí (od 0 do 11 let) narozených mužům léčeným valproátem v monoterapii během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi narozenými mužům léčeným lamotriginem nebo levetiracetamem v monoterapii. Vzhledem k omezením studie je toto riziko možné, ale není potvrzeno.

### Nová opatření pro užívání valproátu u mužů

- Doporučuje se, aby léčba valproátem u pacientů mužského pohlaví byla zahájena a sledována specialistou se zkušeností v léčbě epilepsie, bipolární poruchy nebo migrény.
- Předepisující lékaři by měli informovat pacienty mužského pohlaví o potenciálním riziku a diskutovat s nimi o potřebě zvážit účinnou antikoncepci, včetně antikoncepce pro jejich partnerku, během užívání valproátu a po dobu 3 měsíců po ukončení léčby;
- Léčba valproátem u pacientů mužského pohlaví by měla být pravidelně přezkoumávána předepisujícími lékaři, aby vyhodnotili, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou.
- U pacientů mužského pohlaví plánujících početí dítěte je třeba zvážit vhodné alternativní možnosti léčby a prodiskutovat je s pacientem. U každého pacienta by měly být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie, bipolární poruchy nebo migrény.
- Pacienti mužského pohlaví by měli být poučeni, aby nedarovali sperma během léčby a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení.

- **Pacientům mužského pohlaví by měla být poskytnuta příručka pro pacienty.**

### **Odůvodnění bezpečnostního rizika**

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) agentury EMA vyhodnotil údaje ze studie (EUPAS34201) provedené držiteli rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících valproát jako povinnost po předchozím celoevropském přezkoumání užívání valproátu během těhotenství. Hlavním cílem bylo prozkoumat riziko NDD u potomků otců léčených valproátem v monoterapii ve srovnání s léčbou lamotriginem nebo levetiracetamem v monoterapii během 3 měsíců před početím. Tato retrospektivní observační studie byla provedena s využitím dat z několika databázových registrů v Dánsku, Švédsku a Norsku. Primárně byly sledovány neurovývojové poruchy (kombinovaný výsledek zahrnující poruchy autistického spektra, mentální postižení, poruchy komunikace, poruchy pozornosti/ hyperaktivita, poruchy hybnosti) u potomků do 11 let. Průměrná doba sledování dětí ve skupině s valproátem se pohybovala od 5,0 do 9,2 let ve srovnání s 4,8 - 6,6 lety u dětí ve skupině lamotrigin/levetiracetam.

- Metaanalýza údajů ze 3 zemí zjistila pooled adjusted hazard ratio (HR) 1,50 (95 % CI: 1,09-2,07) pro NDD u dětí otců léčených valproátem v monoterapii během 3 měsíců před početím ve srovnání se skupinou lamotrigin/levetiracetam v monoterapii.
- Hodnota adjusted cumulative risk neurovývojových poruch se pohybovala mezi 4,0 % a 5,6 % ve skupině s valproátem v monoterapii oproti 2,3 % až 3,2% ve skupině lamotrigin/levetiracetam v monoterapii.

Studie nebyla dostatečně rozsáhlá na to, aby prozkoumala souvislosti se specifickými podtypy NDD. Vzhledem k omezením studie, včetně potenciálního zkreslení indikací a rozdílů v době sledování mezi expozičními skupinami, se považuje riziko NDD u dětí otců, kteří užívali valproát během 3 měsíců před početím, za potenciální riziko, příčinná souvislost s valproátem není potvrzena.

Studie nehodnotila riziko NDD u dětí narozených mužům, kteří ukončili léčbu valproátem více než 3 měsíce před početím (tj. byla umožněna nová spermatogeneze bez expozice valproátu).

Pozorované potenciální riziko NDD po expozici otce během 3 měsíců před početím je nižší než známé riziko NDD po expozici matky během těhotenství. Pokud je valproát podáván ženám jako monoterapie, studie u předškolních dětí vystavených valproátu in utero ukazují, že až u 30–40 % z nich dochází ke zpoždění v raném vývoji, jako je opoždění řeči a chůze, nižší intelektuální schopnosti, špatné jazykové dovednosti (mluvení a porozumění) a problémy s pamětí.

Na základě dostupných údajů byla přijata nová opatření pro užívání valproátu u mužů, jak je uvedeno v souhrnu výše. Informace o přípravku všech léčivých přípravků obsahujících valproát budou aktualizovány s cílem informovat zdravotnické pracovníky a pacienty o potenciálním riziku NDD u dětí otců léčených valproátem a poskytnout pokyny týkající se užívání valproátu u mužů. Kromě toho budou k dispozici **edukační materiály** pro zdravotnické pracovníky a pacienty mužského pohlaví. Patří k nim:

- aktualizovaná příručka pro zdravotnické pracovníky s oddílem věnovaným použití valproátu u mužů;
- nová příručka pro pacienty, která bude poskytována pacientům mužského pohlaví užívajícím valproát;

- aktualizace stávající karty pacienta s informacemi pro pacienty mužského pohlaví, která bude součástí vnějšího obalu nebo k němu bude přiložena, aby ji pacient obdržel v lékárně při každém výdeji léku.

### **Doplňující informace**

Léčivé přípravky obsahující valproát se používají k léčbě epilepsie a bipolární poruchy. V některých členských státech EU jsou také určeny k profylaxi migrenózních bolestí hlavy.

Účinnou látkou těchto léčivých přípravků je kyselina valproová a/nebo valproát sodný.

V ČR jsou dostupné pod různými obchodními názvy: Depakine, Depakine Chrono, Valproat Chrono Sandoz, Valproat ratiopharm Chrono, Convulex, Convulex CR, Orfiril, Orfiril long.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

▼ *Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.*

*Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.*

*Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).*

### **Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

- Sanofi s.r.o., tel.: +420 233 086 111, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)
- Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., tel.: +420 251 007 111, e-mail: [vois@teva.cz](mailto:vois@teva.cz)
- Desitin Arzneimittel GmbH, tel.: + 420 222 245 375, e-mail: [desitin@desitin.cz](mailto:desitin@desitin.cz)
- Sandoz s.r.o., tel.: +420 225 775 111, e-mail: [office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com)
- G.L. Pharma GmbH, tel.: + 420 222 318 377, e-mail: [office@gl-pharma.cz](mailto:office@gl-pharma.cz)

S pozdravem,

držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících valproát