

VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

Februar 2024. godine

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Eftil ▼ (valproinska kiselina, natrijum valproat): Potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece čiji su očevi bili lečeni valproatom u periodu od 3 meseca pre začeća

Poštovani,

Amicus SRB d.o.o. Beograd, nosilac dozvole za lek Eftil ▼ (valproinska kiselina, natrijum valproat), u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak:

Retrospektivno opservaciono ispitivanje sprovedeno u tri nordijske zemlje ukazuje na povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece (uzrasta od 0 do 11 godina) čiji su očevi bili lečeni lekovima koji sadrže valproat, kao monoterapijom, u periodu od 3 meseca pre začeća, u poređenju sa decom čiji su očevi bili lečeni lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom. Uzimajući u obzir ograničenja ovog ispitivanja, rizik je okarakterisan kao moguć, ali nije potvrđen.

Novе mere za primenu valproata kod pacijenata muškog pola:

- Preporučuje se da lečenje započinje i nadzire lekar specijalista sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.
- Lekari treba da informišu pacijente muškog pola o ovom potencijalnom riziku i razmotre sa njima potrebu korišćenja efikasne kontracepcije (kako za njih, tako i za njihove partnerke), tokom primene lekova koji sadrže valproat, kao i 3 meseca nakon prestanka lečenja.
- Lekari treba redovno da procenjuju da li je valproat i dalje najprikkladnija terapijska opcija za lečenje svakog pacijenta ponaosob.
- Ukoliko pacijenti planiraju potomstvo, potrebno je u razgovoru sa njima razmotriti odgovarajuće alternativne terapijske opcije. Treba proceniti individualne okolnosti za svakog pacijenta posebno. Prema potrebi, preporučuje se savetovanje sa lekarom specijalistom sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.
- Pacijente treba savetovati da ne doniraju spermatozoide tokom primene lekova koji sadrže valproat i najmanje 3 meseca nakon prestanka lečenja.
- U izradi je nov vodič namenjen pacijentima muškog pola koji lekari treba da im uruče.

Dodatne informacije:

Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC) pri Evropskoj agenciji za lekove (EMA), izvršio je procenu podataka iz ispitivanja (EUPAS34201) koju su sprovedeli nosioci dozvola za lekove koji sadrže valproat, kao obavezu koja je usledila nakon prethodne procene primene valproata tokom trudnoće na nivou Evropske unije (EU)¹. Primarni cilj ispitivanja bio je da se istraži rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece čiji su očevi bili lečeni lekovima koji sadrže valproat, kao monoterapijom, u poređenju sa rizikom kod dece čiji su očevi lečeni lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom, u periodu od 3 meseca pre začeća. Ovo retrospektivno opservaciono ispitivanje sprovedeno je korišćenjem podataka iz više registara u Danskoj, Švedskoj i Norveškoj. Primarni ishod od interesa odnosio se na neurorazvojne poremećaje (kompozitni ishod uključuje poremećaje iz spektra autizma, intelektualni deficit, poremećaje komunikacije, poremećaje pažnje/hiperaktivnosti, poremećaje kretanja) kod dece uzrasta do 11 godina. Srednje vreme praćenja dece u valproat grupi je bilo između 5,0 i 9,2 godina, u poređenju sa 4,8 i 6,6 godina za decu u lamotrigin/levetiracetam grupi.

- Meta-analiza podataka iz tri nordijske zemlje pokazala je objedinjeni prilagođeni odnos rizika (engl. *pooled adjusted hazard ratio*, HR) od 1,50 (95% CI: 1,09-2,07) za neurorazvojne poremećaje kod dece čiji su očevi bili lečeni valproatom kao monoterapijom u periodu od 3 meseca pre začeća, u poređenju sa grupom dece čiji su očevi lečeni lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom.
- Prilagođeni kumulativni rizik (engl. *adjusted cumulative risk*) od neurorazvojnih poremećaja kretao se u rasponu od 4,0% do 5,6% u grupi dece očeva lečenih valproatom kao monoterapijom u odnosu na 2,3% do 3,2% u grupi dece čiji su očevi lečeni lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom.

Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko za istraživanje povezanosti sa određenim podtipovima neurorazvojnih poremećaja kod dece. Uzimajući u obzir da ispitivanje ima svoja ograničenja, uključujući mogući maskirajući uticaj indikacije (engl. *confounding by indication*) i razlike u vremenu praćenja između izloženih grupa, rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece čiji su očevi primenjivali valproat u periodu od 3 meseca pre začeća smatra se potencijalnim rizikom i uzročna povezanost sa valproatom nije potvrđena.

U navedenom ispitivanju nije procenjen rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece čiji su očevi prekinuli primenu valproata pre više od 3 meseca od začeća (odnosno kod kojih je bila omogućena nova spermatogeneza bez izlaganja valproatu).

Uočeni potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon izlaganja oca valproatu u periodu od 3 meseca pre začeća, niži je od poznatog rizika od neurorazvojnih poremećaja nakon izlaganja majke valproatu u toku trudnoće. Kada se valproat primenjuje kao monoterapija kod žena, ispitivanja kod dece predškolskog uzrasta koja su *in utero* bila izložena valproatu pokazuju da najviše do 30-40% dece ima kašnjenja u ranom razvoju, što se ispoljava kasnijim razvojem govora i hoda, smanjenim intelektualnim sposobnostima, slabim govornim veštinama (govor i razumevanje) i problemima sa pamćenjem.

Na osnovu dostupnih podataka usvojene su nove mere opreza za primenu valproata kod muškaraca, kao što je prethodno navedeno u sažetku ovog pisma. Za lekove koji sadrže valproat biće sprovedeno ažuriranje informacija o leku, kako bi zdravstveni radnici i pacijenti bili informisani o mogućem riziku od neurorazvojnih poremećaja kod dece očeva lečenih valproatom, kao i da bi se pružile smernice u vezi sa primenom valproata kod pacijenata muškog pola. Naknadno će biti dostavljen nov vodič namenjen

¹ Dodatne informacije dostupne na sajtu Evropske agencije za lekove (EMA): *Valproate and related substances - referral* | European Medicines Agency (link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-and-related-substances-0>)

pacijentima muškog pola, kao i ažurirane verzije vodiča za zdravstvene radnike i kartice namenjene pacijentima, koji će sadržati informacije o primeni lekova koji sadrže valproat kod pacijenata muškog pola.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Eftil je lek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Eftil.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lek:

Amicus SRB d.o.o. Beograd
Milorada Jovanovića 9, 11000 Beograd
e-mail: medinfo.serbia@swixxbiopharma.com

Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa valproatom prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Srdačan pozdrav,

Nada Petković

Nada Petković, dipl.ph.
Odgovorno lice za farmakovigilancu
Amicus SRB d.o.o. Beograd

