

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

2024. gada 19. februārī

Jauni pasākumi saistībā ar iespējamu nervu sistēmas attīstības traucējumu risku bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas saņēmuši valproātus saturošas zāles

Cienījamais veselības aprūpes speciālist!

Sadarbībā ar Eiropas Zāļu aģentūru (EZA) un Zāļu valsts aģentūru Jums tiek nosūtīta šī vēstule, lai informētu par tālāk minēto:

Kopsavilkums

- **Trijās Ziemeļvalstīs notikuša retrospektīvā novērojumu pētījuma dati liecina, ka 0–11 gadus veciem bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas monoterapijas veidā ir ārstēti ar valproātus saturošām zālēm, ir palielināts nervu sistēmas attīstības traucējumu (*neurodevelopmental disorders-NDD*) risks, salīdzinot ar bērniem, kuru tēvi šajā laikā, monoterapijas veidā lietoja lamotrigīnu vai levetiracetāmu). Ar pētījumu saistīto ierobežojumu dēļ šis risks ir iespējams, tomēr nav apstiprināts.**

Jauni pasākumi saistībā ar valproāta lietošanu vīriešu dzimuma pacientiem

- **Vīriešu ārstēšanu ar valproātiem ieteicams sākt un uzraudzīt epilepsijas, bipolāro traucējumu vai migrēnas ārstēšanas speciālistam.**
- **Zāļu parakstītājiem jāinformē vīrieši par iespējamo risku un ar šiem pacientiem jāapspriež efektīvas kontracepcijas metodes nepieciešamība (arī dzimumpartneri) valproātu lietošanas laikā un trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas.**
- **Zāļu parakstītājiem regulāri jāpārskata vīriešu ārstēšana ar valproātiem, lai novērtētu, vai valproāti joprojām ir attiecīgam pacientam vispiemērotākās zāles.**
- **Īpaši būtiski tas ir vīriešiem, kuri plāno bērna ieņemšanu, jāapsver un ar šiem pacientiem jāapspriež citu piemērotu ārstēšanas iespēju izmantošana. Jāizvērtē katra pacienta individuālie apstākļi. Ieteicams saņemt piemērotus ieteikumus no speciālista ar epilepsijas, bipolāro traucējumu vai migrēnas ārstēšanas pieredzi.**
- **Jāinformē vīrieši, ka viņi ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas nedrīkst kļūt par spermas donoriem.**
 - **Vīriešiem jāizsniedz jaunais pacientam paredzētais informatīvais materiāls.**

Drošuma apsvērumu pamatojums

EZA Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) ir izvērtējusi datus, kas iegūti pētījumā [EUPAS34201](#) par valproātus saturošām zālēm, kuru farmaceitiskie uzņēmumi veikuši saskaņā ar saistībām pēc jau notikušā [ES mēroga pārskata](#) par valproātu lietošanu grūtniecības laikā. Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt iespējamo nervu sistēmas attīstības traucējumu risku bērniem, kuru tēvi monoterapijas veidā saņēmuši valproātus pēdējo 3 mēnešu laikā pirms bērna ieņemšanas, salīdzinājumā ar monoterapijas veidā lietota

lamotrigīna vai levetiracetāma radīto risku. Retrospektīvajam novērojumu pētījumam tika izmantoti dati no vairākām reģistru datubāzēm Dānijā, Zviedrijā un Norvēģijā. Primārais interesējošais iznākums bija *NDD* (apvienotā mērķa kritērija, tostarp autiskā spektra traucējumu, garīgas atpalicības, komunikācijas traucējumu, ar uzmanības deficītu/hiperaktivitāti saistītu traucējumu un/vai kustību traucējumu) sastopamība pēcnācējiem līdz 11 gadu vecumam. Vidējais valproāta grupas bērnu novērošanas ilgums bija 5,0–9,2 gadi salīdzinājumā ar 4,8–6,6 gadus ilgu lamotrigīna vai levetiracetāma grupas bērnu novērošanu.

- Trijās valstīs iegūto datu metaanalīzes rezultāti liecina, ka salīdzinājumā ar apvienoto lamotrigīna un levetiracetāma monoterapijas grupu apvienotā koriģētā *NDD* riska attiecība (RA) bērniem, kuru tēvi triju mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas monoterapijas veidā ir ārstēti ar valproātiem, ir 1,50 (95 % TI 1,09–2,07).
- Koriģētais kumulatīvais *NDD* risks bija 4,0–5,6 % valproāta monoterapijas grupā pret 2,3–3,2 % apvienotajā lamotrigīna un levetiracetāma monoterapijas grupā.

Šis pētījums nebija pietiekami plašs, lai vērtētu saistību ar specifiska tipa *NDD* rašanos. Tā kā pētījums ir saistīts ar ierobežojumiem, tostarp indikāciju sajaukšanu un novērošanas ilguma atšķirībām dažādu zāļu lietošanas grupās, *NDD* risks bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir lietojuši valproātus, ir uzskatāms par potenciālu risku, un tā cēloņsakarība ar valproātu lietošanu nav apstiprināta.

Pētījumā nav vērtēts *NDD* risks to vīriešu bērniem, kuri ārstēšanu ar valproātiem ir pārtraukuši vairāk nekā trīs mēnešus pirms šo bērnu ieņemšanas, tādēļ ir noticis jauns spermatoģenēzes cikls, ko nav ietekmējuši valproāti.

Potenciālais *NDD* risks pēc zāļu iedarbības uz tēvu trīs mēnešu laikā pirms bērna ieņemšanas ir mazāks nekā zināmais *NDD* risks pēc zāļu iedarbības uz māti grūtniecības laikā. Kad valproāti monoterapijas veidā ir lietoti grūtniecēm, pētījumos par pirmskolas vecuma bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproātu iedarbībai, ir novērots, ka līdz 30–40 % bērnu ir kavēta agrīnā attīstība, piemēram, viņi vēlāk sāk runāt un staigāt, viņiem ir vājākas intelektuālās spējas, vājas valodas iemaņas (runas un teiktā saprašanas spējas) un atmiņas traucējumi.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, pieņemti jauni, iepriekš sadaļā "Kopsavilkums" aprakstīti pasākumi saistībā ar valproātu lietošanu vīriešiem. Visām valproātus saturošām zālēm tiek atjaunināta produkta informācija, lai veselības aprūpes speciālistus un pacientus informētu par potenciālu *NDD* risku ar valproātiem ārstētu vīriešu bērniem un dotu norādījumus par valproātu lietošanu vīriešiem, turklāt veselības aprūpes speciālistiem un vīriešu dzimuma pacientiem būs pieejami izglītojoši materiāli. Tajos būs iekļauti

- atjaunināti norādījumi veselības aprūpes speciālistiem ar īpašu sadaļu par valproātu lietošanu vīriešiem,
- jauni informatīvi materiāli, kuri jāizsniedz vīriešiem, ja viņi lieto valproātus un
- atjaunināta jau šobrīd esoša pacienta kartīte ar atjauninātu informāciju vīriešiem, kura tiks iekļauta zāļu ārējā iepakojumā, lai pacients to saņemtu katru reizi, kad viņam aptiekā tiek izsniegtas zāles.

Aicinājums ziņot

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes "Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci", un izvēloties "Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm". Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438

Uzpēmuma kontaktinformācija

Zāļu nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nacionālā kontaktpersona farmakovigilances jautājumos
Depakine	Sanofi Winthrop Industrie, Francija	Renāts Išmuhamedovs tālrunis 6616475 e-pasts medinfo.latvia@swixxbiopharma.com
Convulex	G.L. Pharma GmbH, Austrija	Elīna Spēlmane tālrunis 67887141 e-pasts office@gl-pharma.lv

Ar cieņu,

Visu iesaistīto reģistrācijas apliecības īpašnieku vārdā

Renāts Išmuhamedovs, farmakovigilances menedžeris

SIA Swixx BioPharma