



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 Ιανουαρίου 2024
EMA/5164/2024

Δυνητικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που έχουν γεννηθεί με πατέρες που έλαβαν θεραπεία με σκευάσματα βαλπροϊκού: η PRAC συστήνει προληπτικά μέτρα

Η επιτροπή ασφάλειας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (PRAC) συστήνει προληπτικά μέτρα για τη θεραπεία των αρρένων ασθενών με σκευάσματα βαλπροϊκού. Τα μέτρα αυτά λαμβάνονται για να αντιμετωπιστεί ο δυνητικός αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννιούνται με πατέρες οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη. Τα σκευάσματα βαλπροϊκού χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής και σε μερικές χώρες της ΕΕ, της ημικρανίας.

Η PRAC συστήνει η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άρρενες ασθενείς να ξεκινά και να εμποτεύεται από έναν ειδικό στη διαχείριση της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής ή της ημικρανίας.

Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άρρενες ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν βαλπροϊκό σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο και να συζητούν την ανάγκη να εξετάσουν τη λήψη αποτελεσματικής αντισύλληψης τόσο για τον ασθενή αλλά και για τη γυναίκα σύντροφο. Η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άρρενες ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά ώστε να εξετάζεται εάν παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία, ειδικά εάν ο ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει ένα παιδί.

Για τη λήψη της απόφασης, η PRAC επανεξέτασε δεδομένα από μία [αναδρομική μελέτη παρατήρησης](#) η οποία διεξήχθη από εταιρείες που κυκλοφορούν βαλπροϊκό ως υποχρέωση κατόπιν μίας [προηγούμενης επανεξέτασης](#) για τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η Επιτροπή έλαβε υπόψη της επίσης δεδομένα από άλλες πηγές, συμπεριλαμβανομένων μη-κλινικών (εργαστηριακών) μελετών και της επιστημονικής βιβλιογραφίας και συμβουλευτήκε ασθενείς και κλινικούς ειδικούς.

Η αναδρομική μελέτη παρατήρησης χρησιμοποίησε δεδομένα από πολλαπλές βάσεις δεδομένων ασθενών στη Δανία, τη Νορβηγία και τη Σουηδία και εστίασε στις εκβάσεις γεννήσεων σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες οι οποίοι ελάμβαναν βαλπροϊκό ή ελάμβαναν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη (άλλα φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων όμοιων με αυτές που θεραπεύονται με βαλπροϊκό) κατά τη χρονική περίοδο της σύλληψης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν βαλπροϊκό εντός των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι προβλήματα στην ανάπτυξη τα οποία ξεκινούν στην πρώιμη παιδική ηλικία, όπως οι διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, η πνευματική

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



ανικανότητα, οι διαταραχές επικοινωνίας, οι διαταραχές ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας και οι διαταραχές στην κίνηση.

Τα δεδομένα έδειξαν ότι γύρω στα 5 παιδιά στα 100 είχαν μία νευροαναπτυξιακή διαταραχή όταν γεννήθηκαν με πατέρες που ελάμβαναν βαλπροϊκό σε σύγκριση με γύρω στα 3 παιδιά στα 100 που γεννήθηκαν με πατέρες που ελάμβαναν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη. Η μελέτη δεν διερεύνησε τον κίνδυνο σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες οι οποίοι σταμάτησαν να χρησιμοποιούν βαλπροϊκό περισσότερο από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη.

Ο πιθανός κίνδυνος σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη είναι μικρότερος από τον κίνδυνο που επιβεβαιώθηκε νωρίτερα σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτιμάται ότι μέχρι 30 με 40 στα 100 παιδιά προσχολικής ηλικίας των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδέχεται να είχαν προβλήματα με την ανάπτυξη κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, όπως να αργούν να περπατήσουν και να μιλήσουν, να είναι πνευματικά λιγότερα ικανά από τα άλλα παιδιά και να έχουν δυσκολία στην ομιλία και στην μνήμη.

Τα δεδομένα της μελέτης σε άρρενες ασθενείς είχαν περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένων διαφορών μεταξύ των ομάδων στις συνθήκες κάτω από τις οποίες τα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν καθώς και σε χρονικές περιόδους επανεξέτασης. Η PRAC δεν μπορούσε να επιβεβαιώσει εάν η αυξημένη εμφάνιση αυτών των διαταραχών που υποδήλωνε η μελέτη ήταν λόγω της χρήσης του βαλπροϊκού. Επιπλέον, η μελέτη δεν ήταν τόσο μεγάλη ώστε να αναγνωρίσει ποιους τύπους νευροαναπτυξιακών διαταραχών είχαν τα παιδιά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν. Ωστόσο, η Επιτροπή θεώρησε ότι πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα για να ενημερωθούν οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας.

Ο δυνητικός κίνδυνος των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και τα προληπτικά μέτρα θα καταχωρηθούν σε επικαιροποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος και τα εκπαιδευτικά υλικά για τα σκευάσματα βαλπροϊκού.

Πληροφορίες για τους άρρενες ασθενείς

- Νέες πληροφορίες υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει ένας μεγαλύτερος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών (προβλήματα με την ανάπτυξη που ξεκινούν στην πρώιμη παιδική ηλικία) σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός 3 μηνών πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με εκείνα που γεννήθηκαν με πατέρες που χρησιμοποιούσαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη.
- Καθώς η μελέτη έχει περιορισμούς δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος σχετίζεται με το βαλπροϊκό.
- Συστήνεται η θεραπεία σας με βαλπροϊκό να ξεκινά και να εποπτεύεται από ένα ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση του είδους της ασθένειας σας.
- Ο γιατρός σας θα επανεξετάζει τακτικά τη θεραπεία σας με βαλπροϊκό για να εξετάσει εάν το βαλπροϊκό παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία για σας και να συζητήσει την πιθανότητα άλλων θεραπειών για την αντιμετώπιση της ασθένειας σας, με βάση τη κατάστασή σας.
- Ως προληπτικό μέτρο ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας:
 - Τον δυνητικό κίνδυνο να γεννηθούν παιδιά με πατέρες που λαμβάνουν βαλπροϊκό
 - Την ανάγκη εκτίμησης αποτελεσματικής αντισύλληψης (για περιορισμό γεννήσεων) για εσάς και τη γυναίκα σύντροφό σας κατά τη διάρκεια και εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Την ανάγκη να τον συμβουλευέστε εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.
- Γιατί δεν πρέπει να δωρίζετε σπέρμα όταν λαμβάνετε βαλπροϊκό και εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή του βαλπροϊκού.
- Εάν η γυναίκα σύντροφός σας μείνει έγκυος και εσείς χρησιμοποιούσατε βαλπροϊκό εντός 3 μηνών μέχρι τη σύλληψη, μιλήστε με το γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας έχετε απορίες.
- Μη σταματήσετε τη θεραπεία χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία τα συμπτώματά σας ενδέχεται να χειροτερέψουν.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει έναν οδηγό για τον ασθενή για να διαβάσετε. Θα λάβετε επίσης μία κάρτα ασθενή με το φάρμακό σας, η οποία θα σας υπενθυμίζει δυνητικούς κινδύνους από τη χρήση του βαλπροϊκού.

Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Συστήνεται η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άρρενες ασθενείς να ξεκινά και να εποπτεύεται από έναν ειδικό στη διαχείριση της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής ή της ημικρανίας.
- Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει:
 - Να ενημερώνουν τους άρρενες ασθενείς οι οποίοι επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό για τον δυνητικό κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών και να εξετάζουν εάν το βαλπροϊκό παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία.
 - Να συζητούν με τους άρρενες ασθενείς την ανάγκη εκτίμησης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών συντρόφων τους, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Να ενημερώνουν τους άρρενες ασθενείς σχετικά με την ανάγκη για τακτικές επανεξετάσεις από το γιατρό τους για να αξιολογηθεί εάν το βαλπροϊκό παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή και να συζητούν κατάλληλες θεραπευτικές εναλλακτικές με τον ασθενή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν ο άρρεν ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί και σε αυτή την περίπτωση πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.
 - Να συμβουλευθούν τους άρρενες ασθενείς να μη δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Να παρέχουν στους άρρενες ασθενείς το νέο οδηγό για τους άρρενες ασθενείς και να τους προειδοποιούν για την κάρτα ασθενούς που βρίσκεται προσκολλημένη ή συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία του φαρμάκου.
- Τα προληπτικά αυτά μέτρα βασίζονται σε μία επανεξέταση των δεδομένων από μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης από την PRAC ([EUPAS34201](#)). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός 3 μηνών πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με τον κίνδυνο σε αυτά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη.
- Μία μετα-ανάλυση των δεδομένων από 3 Βόρειες Χώρες κατέληξε σε μια ομαδοποιημένη προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (AK) **1.50** (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.09-2.07) για νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός 3 μηνών πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη. Ο προσαρμοσμένος

αθροιστικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών εκτιμήθηκε ότι είναι γύρω στο 5% στην ομάδα του βαλπροϊκού έναντι γύρω στο 3% στην ομάδα της λαμοτριγίνης και της λεβετιρακετάμης. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών ανάμεσα στις 2 ομάδες.

- Η μελέτη δεν εκτίμησε τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που σταμάτησαν τη λήψη βαλπροϊκού για περισσότερο από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη.
- [Προηγούμενες συστάσεις](#) για την αποφυγή έκθεσης σε σκευάσματα βαλπροϊκού σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του κινδύνου συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών παραμένουν σε ισχύ.

Μία απευθείας επικοινωνία προς επαγγελματίες υγείας (DHPC) θα σταλεί σε εύλογο χρονικό διάστημα σε επαγγελματίες υγείας που συνταγογραφούν, διανέμουν ή χορηγούν το φάρμακο. Το DHPC θα δημοσιευτεί επίσης σε μία ειδική σελίδα στον ιστότοπο του EMA/ΕΟΦ.

Περισσότερα για το φάρμακο

Τα σκευάσματα βαλπροϊκού χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής. Σε μερικά Κράτη Μέλη της ΕΕ είναι εγκεκριμένα επίσης για την πρόληψη των ημικρανικών πονοκεφάλων.

Η δραστική ουσία σε αυτά τα σκευάσματα ενδέχεται να είναι το βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό μαγνήσιο, το βαλπροϊκό νάτριο, το βαλπροϊκό ημινάτριο ή βαλπρομίδη.

Τα σκευάσματα βαλπροϊκού έχουν εγκριθεί μέσω εθνικών διαδικασιών σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ καθώς και στην Νορβηγία και την Ισλανδία. Κυκλοφορούν με διάφορα εμπορικά ονόματα συμπεριλαμβανομένων: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamide, Deprakine, Diplexil, Epilim, Episenta, Epival Cr, Ergenyl, Hexaquin, Kentlim, Micropakine L.P., Orfiril, Valpal, Valpro και Valprolek.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση του βαλπροϊκού ξεκίνησε στις 13 Μαρτίου 2023 κατόπιν υποβολής από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας των αποτελεσμάτων από τη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας ([EUPAS34201](#)) σε συμφωνία με το Άρθρο 107η της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Η μελέτη αυτή είναι υποχρέωση που ξεκίνησε από μία προηγούμενη [επανεξέταση](#) για τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η επανεξέταση διεξήχθη από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κίνδυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), την αρμόδια Επιτροπή για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία έχει κάνει μια σειρά από συστάσεις. Οι συστάσεις της PRAC θα σταλούν τώρα στην Ομάδα Συντονισμού Αμοιβαίας Αναγνώρισης και Αποκεντρωμένων Διαδικασιών – Ανθρώπινα (CMDh), η οποία θα γνωμοδοτήσει. Η CMDh είναι ένας οργανισμός ο οποίος αντιπροσωπεύει τα Κράτη Μέλη της ΕΕ όπως επίσης την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για φάρμακα που έχουν εγκριθεί με εθνικές διαδικασίες σε ολόκληρη την Ευρώπη.