

Απευθείας επικοινωνία προς επαγγελματίες υγείας

Φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό[▼]: νέα μέτρα σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας, ή τον φαρμακοποιό ή το/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, www.eof.gr). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Αγαπητέ επαγγελματία υγείας,

Η παρούσα επιστολή αποστέλλεται σε συνεργασία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), προκειμένου να ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

Περίληψη

- Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 3 σκανδιναβικές χώρες διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDDs) σε παιδιά (ηλικίας 0 έως 11 ετών) που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη. Λόγω περιορισμών της μελέτης, αυτός ο κίνδυνος είναι πιθανός αλλά δεν επιβεβαιώνεται.

Νέα μέτρα για τη χρήση του βαλπροϊκού σε άνδρες ασθενείς

- Στους άντρες ασθενείς συνιστάται το βαλπροϊκό να ξεκινά και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη θεραπεία της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής.
- Οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο και να συζητούν μαζί τους σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, περιλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άνδρες ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά από τους συνταγογράφους ιατρούς προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό εξακολουθεί να είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή.
- Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζονται και να συζητούνται μαζί τους κατάλληλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Σε κάθε ασθενή θα πρέπει να αξιολογούνται οι εξατομικευμένες συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η

συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής, κατά περίπτωση.

- **Στους άνδρες ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή να μη δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.**
- **Στους άνδρες ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς.**

Ιστορικό υπόβαθρο σχετικά με το θέμα ασφάλειας

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA αξιολόγησε δεδομένα από μία μελέτη ([EUPAS34201](#)) που διεξήχθη από φαρμακευτικές εταιρείες προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό ως υποχρέωση μετά από μία προηγούμενη [πανευρωπαϊκή ανασκόπηση](#) της χρήσης του βαλπροϊκού στη διάρκεια της κύησης. Ο κύριος στόχος ήταν να διερευνηθεί ο κίνδυνος για NDDs σε απογόνους των οποίων ο πατέρας είχε εκτεθεί σε βαλπροϊκό ως μονοθεραπεία, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη, κατά την περίοδο των τελευταίων 3 μηνών πριν από τη σύλληψη. Αυτή η αναδρομική μελέτη παρατήρησης διεξήχθη χρησιμοποιώντας δεδομένα από πολλαπλές βάσεις δεδομένων από μητρώα στη Δανία, τη Σουηδία και τη Νορβηγία. Η κύρια έκβαση ενδιαφέροντος ήταν οι NDDs (σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, νοητική αναπηρία, διαταραχές της επικοινωνίας, διαταραχές ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, κινητικές διαταραχές) σε απογόνους ηλικίας έως 11 ετών. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των παιδιών στην ομάδα του βαλπροϊκού κυμαινόταν μεταξύ 5,0 και 9,2 ετών σε σύγκριση με 4,8 και 6,6 έτη για τα παιδιά της ομάδας της λαμοτριγίνης/λεβετιρακετάμης.

- Η μετα-ανάλυση των δεδομένων από τις 3 χώρες οδήγησε σε συγκεντρωτική προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07) για NDDs στα παιδιά που γεννιούνται από πατέρα ο οποίος είχε λάβει μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με τη σύνθετη ομάδα της μονοθεραπείας με λαμοτριγίνη/λεβετιρακετάμη.
- Ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος για NDDs κυμαινόταν μεταξύ 4,0% έως 5,6% στην ομάδα της μονοθεραπείας με βαλπροϊκό έναντι 2,3% έως 3,2% στη σύνθετη ομάδα της μονοθεραπείας με λαμοτριγίνη/λεβετιρακετάμη.

Η μελέτη δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να διερευνήσει τις συσχετίσεις με συγκεκριμένους υποτύπους NDD. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών συγχυτικών παραγόντων αναφορικά με τις ενδείξεις και τις διαφορές στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων έκθεσης, ο κίνδυνος για NDDs σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη θεωρείται δυνητικός κίνδυνος και η αιτιολογική συσχέτιση με το βαλπροϊκό δεν επιβεβαιώνεται.

Η μελέτη δεν αξιολόγησε τον κίνδυνο για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας είχε διακόψει τη θεραπεία με βαλπροϊκό για περισσότερους από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη (δηλ., επιτρέποντας νέα σπερματογένεση χωρίς έκθεση στο βαλπροϊκό).

Ο παρατηρούμενος δυνητικός κίνδυνος για NDDs μετά από έκθεση του πατέρα κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη είναι μικρότερου μεγέθους από τον γνωστό κίνδυνο για NDDs μετά από έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται ως μονοθεραπεία σε γυναίκες, μελέτες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που είχαν εκτεθεί ενδομητρίως (*in utero*) σε βαλπροϊκό δείχνουν ότι έως και το 30-40% των παιδιών εμφανίζουν καθυστέρηση στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης όπως στην ομιλία και αργότερα στο βάδισμα, χαμηλότερες νοητικές ικανότητες, μειωμένες γλωσσικές δεξιότητες (ομιλία και κατανόηση) και προβλήματα μνήμης.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, έχουν υιοθετηθεί νέα μέτρα για τη χρήση του βαλπροϊκού στους άνδρες, όπως προσδιορίζονται στην «περίληψη» παραπάνω. Οι πληροφορίες προϊόντος όλων των φαρμάκων που περιέχουν βαλπροϊκό επικαιροποιούνται προκειμένου οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς να ενημερωθούν σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για NDD σε παιδιά ανδρών που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό και για να παρέχουν οδηγίες σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού στους άνδρες. Επιπλέον, θα διατίθενται εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας και άνδρες ασθενείς. Αυτά συμπεριλαμβάνουν:

- Έναν επικαιροποιημένο οδηγό για επαγγελματίες υγείας με ειδική ενότητα για τη χρήση του βαλπροϊκού σε άνδρες ασθενείς.
- Έναν νέο οδηγό ασθενούς για άνδρες, που θα πρέπει να παρέχεται στους άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό.
- Επικαιροποίηση της υπάρχουσας κάρτας ασθενούς με τις πληροφορίες για τους άνδρες ασθενείς, η οποία περιλαμβάνεται ή επισυνάπτεται στην εξωτερική συσκευασία (ισχύει μόνο για προϊόντα βαλπροϊκού που χορηγούνται από το στόμα), έτσι ώστε να παρέχεται στον ασθενή στο φαρμακείο κάθε φορά που διανέμεται το φάρμακο.

Πρόσκληση για υποβολή αναφορών

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Depakine, Depakine Chrono, Depakine Chrono (Sphere), Hexaquin (βαλπροϊκό). Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχωρήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Depakine, Depakine Chrono, Depakine Chrono (Sphere), Hexaquin, μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral> ή απευθείας <http://www.kitrinikarta.gr>
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.

Εναλλακτικά, αυτές οι πληροφορίες μπορούν να αναφερθούν στους κάτοχους αδειών κυκλοφορίας όπως παρατίθενται παρακάτω:

Στοιχεία επικοινωνίας με τις εταιρείες

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Φαρμακευτικό προϊόν	Ταχυδρομική Διεύθυνση	Ηλεκτρονική Διεύθυνση	Αριθμός Τηλεομοιοτυπίας	Αριθμός τηλεφώνου
DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	Hexaquin / sodium valproate	21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας, Κρυονέρι Αττικής, 14568	<u>Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης:</u> <u>pv@demo.gr</u>	2108161587	2108161802
SANOFI-AVENTIS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΕΒΕ	Depakine / sodium valproate Depakine Chrono / sodium valproate + valproic acid Depakine Chrono (Sphere) / sodium valproate + valproic acid	Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α, 176 74, Καλλιθέα, Αθήνα	<u>Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης:</u> <u>pv-greece@sanofi.com</u> <u>Ιατρικό τμήμα:</u> medicalinformation.greece@ sanofi.com	210 9249129	<u>Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης:</u> 210 9001600

Με εκτίμηση,

Πέγκυ Αντωνοπούλου, Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης, DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Νικόλαος Χαλαράκης, Country Medical Lead Sanofi Greece & Cyprus, Medical Head Specialty Care Sanofi Greece & Cyprus, Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Εκ μέρους των ανωτέρω Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας,

Νικόλαος Χαλαράκης
Country Medical Lead Sanofi Greece & Cyprus,
Medical Head Specialty Care Sanofi Greece & Cyprus,
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ