

## COMUNICAT DE PRESĂ

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene pentru Medicamente (European Medicines Agency - EMA):**

**Risc potențial de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu medicamente care conțin valproat:**

**Comitetul PRAC recomandă măsuri de precauție**

12 Ianuarie 2024  
EMA/5164/2024

Comitetul privind siguranța al EMA (PRAC) recomandă măsuri de precauție în ceea ce privește tratamentul bărbaților cărora li se administrează medicamente care conțin valproat. Rolul acestor măsuri este de a reduce un risc potențial de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (neurodevelopmental disorders – NDD) la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele trei luni dinaintea momentului concepției. Medicamentele care conțin valproat sunt indicate pentru tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare, iar în unele state membre ale UE, și pentru prevenirea migrenei.

PRAC recomandă ca tratamentul cu medicamente care conțin valproat la pacienți de sex masculin să fie inițiat și supravegheat de un medic specialist în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei.

Medicii trebuie să își informeze pacienții de sex masculin care iau medicamente care conțin valproat despre riscul posibil al acestor medicamente și să discute împreună despre necesitatea de a lua în considerare mijloace eficiente de contracepție, atât pentru pacienții de sex masculin, cât și pentru partenerele acestora. Tratamentul cu medicamente care conțin valproat al pacienților de sex masculin trebuie revizuit în mod regulat, pentru a se stabili dacă acesta rămâne cel mai potrivit tratament, îndeosebi în cazul în care pacientul intenționează să conceapă un copil.

Concluziile PRAC au fost emise în urma evaluării datelor provenite dintr-un [studiu observațional retrospectiv](#), realizat de către companiile care comercializează medicamente care conțin valproat, studiul fiind impus ca o condiție de autorizare în urma unei [reevaluări anterioare](#) a utilizării valproatului în timpul sarcinii. Comitetul a luat în considerare, de asemenea, date provenite din alte surse, inclusiv studii non-clinice (de laborator) și literatură științifică, și a consultat pacienți și experți clinici.

Studiul observațional retrospectiv a utilizat înregistrări din mai multe baze de date din Danemarca, Norvegia și Suedia, axându-se pe copiii concepuți de bărbați care, la momentul concepției, se aflau în tratament cu medicamente care conțin valproat, lamotrigină sau levetiracetam (alte medicamente pentru tratarea afecțiunilor similare celor pentru care se administrează valproat).

Rezultatele studiului sugerează faptul că poate exista un risc crescut de apariție a unor tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu medicamente care conțin valproat în cele trei luni dinaintea momentului concepției. Tulburările de neurodezvoltare sunt probleme de dezvoltare care încep în copilăria timpurie, cum ar fi tulburările de spectru autist, dizabilitățile intelectuale, tulburările de comunicare, tulburările cu deficit de atenție/hiperactivitate și tulburările de mișcare.

Datele au arătat că aproximativ 5 din 100 de copiii concepuți de bărbați tratați cu medicamente cu valproat în cele trei luni dinaintea momentului concepției au avut o tulburare de neurodezvoltare la naștere, comparativ cu aproximativ 3 din 100 de copiii concepuți de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam în cele trei luni dinaintea momentului concepției. Studiul nu a investigat riscul la copii concepuți de bărbați care au întrerupt administrarea valproat cu mai mult de 3 luni înaintea momentului concepției.

Riscul posibil la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției este mai mic decât riscul confirmat anterior la copiii ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii. Se estimează că până la 30 - 40 din 100 de preșcolari ale căror mame au luat valproat în timpul sarcinii pot avea probleme de dezvoltare timpurie, de exemplu fiind mai puțin predispuși spre a învăța să meargă și să vorbească, mai puțin apti din punct de vedere intelectual decât alți copii, sau având dificultăți de limbaj și memorie.

Datele provenite din studiul privind pacienții de sex masculin au prezentat limitări, inclusiv diferențe între grupuri în ceea ce privește condițiile pentru care au fost utilizate medicamentele și perioadele de urmărire. Prin urmare, PRAC nu a putut stabili dacă incidența crescută a acestor tulburări observată în studiu a fost cauzată de utilizarea medicamentelor care conțin valproat. În plus, studiul nu a fost suficient de amplu pentru a identifica la ce tipuri de tulburări de neurodezvoltare ar putea fi copiii mai expuși. Cu toate acestea, Comitetul a considerat că sunt necesare măsuri de precauție, pentru a informa pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății.

Riscul potențial de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare și măsurile de precauție se vor reflecta în actualizări ale informațiilor despre produs și ale materialelor educaționale pentru medicamentele care conțin valproat.

## Informații pentru pacienții de sex masculin

- Noile date sugerează că poate exista un risc mai mare de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (probleme de dezvoltare care încep în copilăria timpurie) la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele trei luni dinaintea momentului concepției, comparativ cu copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin lamotrigină sau levetiracetam.
- Deoarece studiul are limitări, nu este posibil să se confirme că acest risc crescut este cauzat de administrarea medicamentelor care conțin valproat.
- Se recomandă ca tratamentul cu medicamente care conțin valproat să fie inițiat și supravegheat de un medic specialist cu experiență în tratarea afecțiunii dvs.
- Medicul dumneavoastră vă va evalua în mod regulat tratamentul cu medicamente care conțin valproat, pentru a stabili dacă valproatul rămâne cel mai potrivit tratament pentru dumneavoastră și pentru a discuta despre posibilitatea altor tratamente pentru afecțiunea existentă, în funcție de starea dumneavoastră.
- Ca măsură de precauție, medicul dumneavoastră vă va informa despre:
  - riscul potențial pentru copiii concepuți de bărbați care urmează tratament cu medicamente care conțin valproat;
  - necesitatea de a lua în considerare metode contraceptive eficiente (metode anticoncepționale) pentru dumneavoastră și partenera dumneavoastră, în timpul tratamentului și timp de 3 luni după întreruperea acestuia;
  - necesitatea de a solicita consult medical, dacă intenționați să concepeți un copil și înainte de a întrerupe contracepția;
  - motivele pentru care nu se recomandă să donați spermă atunci când sunteți tratat cu valproat și timp de 3 luni după întreruperea acestui tratament.
- Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă și ați utilizat valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, discutați cu medicul, dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră aveți întrebări.
- Nu întrerupeți tratamentul fără a vă adresa medicului dumneavoastră. Dacă întrerupeți tratamentul, simptomele dumneavoastră se pot agrava.
- Medicul dumneavoastră vă va oferi un ghid al pacientului. De asemenea, veți primi împreună cu medicamentul un card de atenționare a pacientului, care vă va aminti potențialele riscuri ale utilizării medicamentelor care conțin valproat.

## **Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

- Se recomandă ca tratamentul cu medicamentele care conțin valproat la pacienții de sex masculin să fie inițiat și supravegheat de către un medic specialist în tratarea epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei.
- Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă:
  - să își informeze pacienții de sex masculin, care sunt tratați în prezent cu medicamente care conțin valproat, despre riscul potențial de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare, și să decidă dacă acesta rămâne cel mai potrivit tratament;
  - să discute cu pacienții de sex masculin despre necesitatea de a lua în considerare utilizarea unor mijloace de contracepție eficiente, inclusiv pentru parteneră, în timpul utilizării valproatului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului;
  - să își informeze pacienții de sex masculin cu privire la necesitatea evaluărilor periodice de către medic, pentru a decide dacă tratamentul cu medicamente care conțin valproat rămâne cel mai potrivit tratament pentru pacient și pentru a discuta alternativele de tratament adecvate, împreună cu pacientul. Acest lucru este deosebit de important dacă pacientul de sex masculin intenționează să conceapă un copil și, în acest caz, consultul este necesar și înainte de a întrerupe contracepția;
  - să le recomande pacienților de sex masculin să nu doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea acestuia;
  - să le ofere pacienților de sex masculin noul ghid al pacientului pentru pacienții de sex masculin și să îi atenționeze cu privire la cardul pacientului atașat sau inclus în ambalajul medicamentului.
- Aceste măsuri de precauție se bazează pe o evaluare a comitetului de siguranță al EMA (PRAC) a datelor provenite dintr-un studiu observațional retrospectiv ([EUPAS34201](#)). Rezultatele sugerează un risc crescut de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, comparativ cu riscul la copiii concepuți de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam.
- Meta-analiza datelor provenite din 3 țări nordice a arătat un risc relativ (RR) ajustat cumulativ de 1,50 (ÎI 95%: 1,09-2,07) pentru tulburările de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, comparativ cu riscul în cazul copiilor concepuți de

bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam. Riscul cumulativ ajustat de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare a fost estimat la aproximativ 5% în grupul tratat cu valproat, față de aproximativ 3% în grupul tratat cu lamotrigină și levetiracetam. Nu a fost observată nicio diferență, în ceea ce privește riscul de apariție a malformațiilor congenitale, între cele două grupuri.

- Studiul nu a evaluat riscul de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbații care au încetat să mai utilizeze valproat cu mai mult de 3 luni înainte de momentul concepției.
- [Recomandările anterioare](#) de a evita expunerea la medicamente care conțin valproat la femei în timpul sarcinii, din cauza riscului apariției malformațiilor congenitale și tulburărilor de neurodezvoltare, rămân în vigoare.

O comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății va fi trimisă în timp util profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu, eliberează sau administrează medicamentele care conțin valproat. Comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății va fi, de asemenea, publicată pe o pagină specială de pe website-ul EMA și al autorităților competente.

### **Mai multe informații despre medicament**

Medicamentele care conțin valproat sunt utilizate pentru tratamentul epilepsiei și al tulburării bipolare. În unele state membre aceste medicamente sunt indicate și în prevenirea migrenei.

Substanța activă din aceste medicamente poate fi acid valproic, valproat de magneziu, valproatul de sodiu, valproat semisodic sau valpromidă.

Medicamentele care conțin valproat au fost autorizate prin procedură națională în toate statele membre UE, precum și în Norvegia și Islanda. Acestea fiind comercializate sub diferite denumiri comerciale precum Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival Cr, Ergenyl, Hexaquin, Kentlim, Micropakine L.P., Orfiril, Valpal, Valpro and Valprolek.

### **Mai multe informații despre procedură**

Evaluarea medicamentelor care conțin valproat a fost inițiată în data de 13 Martie 2023, în urma transmiterii de către deținătorii autorizației de punere pe piață a rezultatelor unui studiu de siguranță post-autorizare ([EUPAS34201](#)), în conformitate cu articolul 107p din Directiva 2001/83/CE. Acest studiu a fost o condiție de

autorizare impusă dintr-o [evaluare](#) anterioară a utilizării medicamentelor care conțin valproat în timpul sarcinii.

Evaluarea a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) al EMA, comitet responsabil pentru evaluarea problemelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a făcut un set de recomandări. Recomandările PRAC vor fi transmise Grupului de Coordonare pentru Proceduri de Recunoaștere Mutuală și Descentralizate – Medicamente de Uz Uman (CMDh), care va adopta o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia. Acesta este responsabil de asigurarea standardelor de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale în întreaga UE.