

丙戊酸：受孕时接受丙戊酸治疗的父亲对所生儿童的潜在风险 —与拉莫三嗪/左乙拉西坦相比，受孕时父亲暴露于丙戊酸后儿童神经发育障碍（包括自闭症谱系障碍）风险的新信息

尊敬的医疗卫生专业人士：

本函旨在告知您关于丙戊酸盐的新的警告和措施，与拉莫三嗪/左乙拉西坦相比，受孕时父亲暴露于丙戊酸盐后儿童患神经发育障碍（NDD）的风险更高，包括自闭症谱系障碍。

关键信息

- 一项对 3 个北欧国家电子病历的回顾性观察性研究表明，与接受拉莫三嗪或左乙拉西坦治疗的男性相比，在受孕时接受丙戊酸盐治疗的男性所生的儿童（0 至 11 岁）患 NDD 的风险增加。
- 丙戊酸盐组调整后的 NDD 累积风险范围为 5.6% 至 6.3%，而拉莫三嗪/左乙拉西坦单药复合暴露组为 2.5% 至 3.6%。从数据集荟萃分析中获得的 NDD 总体合并调整风险比（HR）为 1.47（95% CI:1.10, 1.96）。
- 由于研究的局限性，无法确定所研究的 NDD 亚型（自闭症谱系障碍、智力障碍、沟通障碍、注意力缺陷/多动障碍、运动障碍）中的哪一种导致了 NDD 的总体风险增加，还需要进一步调查。
- 作为预防措施，处方医生应告知男性患者该潜在风险，并与有生育能力的患者考虑替代治疗选择。对于开始或继续接受丙戊酸盐治疗的男性，应至少每年一次与患者讨论有效避孕的需要。处方医生应确保男性患者获悉与使用丙戊酸盐相关的风险和预防措施。
- 已对欧盟产品特征概要（SmPC）第 4.4 节“特殊警告和使用注意事项”和第 4.6 节“生育力、妊娠和哺乳”以及患者需知第 2 节进行了相应修订。
- 教育材料：扩展了医疗卫生专业人士（HCP）指南，以纳入与男性患者相关的信息。为男性患者创建专用的患者指南和年度风险确认表。

安全性问题背景

丙戊酸盐及相关物质注册用于治疗癫痫和/或双相情感障碍和/或偏头痛，具体取决于国家/地区和上市许可持有人（MAH）。

欧洲药品管理局（EMA）在 2018 年 5 月 31 日批准了药物警戒风险评估委员会（PRAC）的建议：

- 在风险管理计划的药物警戒计划中，增加了“隔代遗传及父亲暴露对胎儿影响的风险”作为重要的潜在风险
- 进行非临床表观遗传学研究，研究丙戊酸盐对男性和女性生殖细胞表观基因组的潜在影响
- 开展 6 项上市后安全性研究（PASS），其中一项用于评估父亲暴露于丙戊酸盐与后代神经发育障碍（NDD）风险之间的关联，包括自闭症谱系障碍（ASD），以及后代先天性异常（研究标题“一项上市后安全性研究，旨在评估父亲暴露于丙戊酸盐和后代神经发育障碍的风险，包括自闭症谱系障碍以及后代先天性异常：一项基于人群的回顾性研究”）（“上市后安全性研究-父亲暴露”）。本研究由 MAH 联盟开展，赛诺菲是其中一方，作为含有丙戊酸盐的药物上市许可的强制条件。

上述 PASS 研究是对 3 个北欧国家电子病历的回顾性观察性研究，结果表明，与接受拉莫三嗪或左乙拉西坦治疗的男性相比，在受孕时接受丙戊酸盐治疗的男性所生的儿童患 NDD 的风险增加，详情如下：

- 丙戊酸盐组调整后的 NDD 累积风险范围为 5.6% 至 6.3%，而拉莫三嗪/左乙拉西坦单药复合暴露组为 2.5% 至 3.6%。从数据集荟萃分析中获得的 NDD 总体合并调整风险比（HR）为 1.47（95% CI: 1.10, 1.96）。
- 由于研究的局限性，无法确定所研究的 NDD 亚型（自闭症谱系障碍、智力障碍、沟通障碍、注意力缺陷/多动障碍、运动障碍）中的哪一种导致了 NDD 的总体风险增加，还需要进一步调查。

作为预防措施，修订了相关产品信息以反映研究结果和受孕时接受丙戊酸盐治疗的父亲所生孩子的风险。此外，建议至少每年一次与具有生育能力的男性患者讨论替代治疗选择和有效避孕的需要。

已修订或制定了新的教育材料，以向 HCP 和患者提醒警示，并提供有关丙戊酸盐在有生育能力的男性中的使用的指导：

- 更新了 HCP 指南，以纳入男性患者的信息。它包含研究结果和临床建议的详细信息，应仔细阅读。
- 创建了男性患者指南。应向接受丙戊酸盐治疗的所有有生育能力的男性提供患者指南。
- 创建了男性年度风险确认表（ARAF）。初始治疗以及处方医生对丙戊酸盐治疗进行年度评估时需要使用年度风险确认表。

要求报告

任何疑似不良事件均应报告给国家药品不良反应监测中心

本药品需接受额外监测。

{ 药品上市许可持有人药品不良反应直接报告系统: <http://www.adrs.org.cn> }

公司地址

赛诺菲药物警戒部门

地址：赛诺菲（中国）投资有限公司上海分公司，上海市静安区延安中路静安嘉里中心办公楼 3 座 19 楼，邮编 200040
电话：800（400）-820-8884，网址：<http://www.sanofi.cn>