

含丙戊酸药物：针对在受孕前 3 个月，与接受拉莫三嗪或左乙拉西坦治疗的男性患者相比，接受

丙戊酸盐治疗的男性患者所生儿童患神经发育障碍的风险增加的相关新措施

尊敬的医疗卫生专业人士：

本函经欧洲药品管理局（EMA）和国家药品监督管理局（NMPA）同意发送，旨在通知您以下事项：

总结如下：

- EMA 药物警戒风险评估委员会（PRAC）评估了来自 3 个北欧国家电子病历的回顾性观察性研究（[EUPAS34201](#)）的数据，该研究表明，在受孕前 3 个月，与接受拉莫三嗪或左乙拉西坦治疗的男性患者相比，接受丙戊酸盐治疗的男性患者所生儿童（0 至 11 岁）患神经发育障碍（NDD）的风险增加。
- 研究结果如下：
 - 丙戊酸盐组调整后的 NDD 累积风险范围为 4.0%–5.6%，而拉莫三嗪/左乙拉西坦单药治疗组的调整后 NDD 累积风险为 2.3%至 3.2%。
 - 从数据集荟萃分析中获得的 NDD 总体合并调整风险比（HR）为 1.50（95% CI：1.09 – 2.07）。
- 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，
- 作为预防措施，处方医生应：
 - 告知男性患者该潜在风险，
 - 与患者讨论替代治疗方案，
 - 至少每年一次与患者讨论在使用丙戊酸盐期间和停药后 3 个月内有效避孕的必要性，
 - 告知患者需要由具有癫痫或双相情感障碍治疗有经验的专科医师定期（至少每年一次）审查治疗情况，
 - 使用并填写新的男性患者年度风险确认表，以及
 - 为男性患者提供新的患者指南。

赛诺菲已更新了含丙戊酸药物的产品信息和教育材料，以使医疗卫生专业人士及患者了解相关风险及其预防措施。

背景

含丙戊酸药物适用于治疗癫痫和/或双相情感障碍。

2018 年，EMA 要求上市含丙戊酸药物或其衍生物之一的制药公司开展一项研究。该研究的主要目的是评估与拉莫三嗪/左乙拉西坦相比，父亲暴露于丙戊酸盐与后代发生神经发育障碍（NDD）风险之间的关联。

回顾性观察性研究使用来自丹麦、瑞典和挪威多个注册数据库的数据进行。将父亲暴露于丙戊酸盐的后代队列与父亲暴露于拉莫三嗪/左乙拉西坦的后代队列进行比较。关注的主要结局是 12 岁以内的后代的 NDD 发生情况（复合终点，包括自闭症谱系障碍、智力障碍、沟通障碍、注意力缺陷/多动障碍、运动障碍）。

- 调整后的 NDD 累积风险在丙戊酸盐组为 4.0% 至 5.6%，在拉莫三嗪/左乙拉西坦单药治疗组为 2.3% 至 3.2%。从数据集荟萃分析中获得的 NDD 总体合并调整风险比（HR）为 1.50（95% CI：1.09–2.07）。
- 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，
- 作为预防措施，处方医生应告知男性患者该潜在风险。处方医生应与患者讨论在使用丙戊酸盐期间和停药后 3 个月内有效避孕的必要性，包括女性伴侣的避孕措施。在受孕前至少 3 个月停用丙戊酸盐的男性患者所生儿童的风险尚不清楚。
- 还应告知男性患者：
 - 治疗期间和停药后 3 个月内不得捐献精子，
 - 如果计划生育，应在停止避孕前咨询医生，以讨论替代治疗方案，
 - 如果男性患者在受孕前 3 个月内使用过丙戊酸盐，则男性患者和其女性伴侣应在发现妊娠时联系其医生进行咨询。
- 建议使用教育材料，以便向男性患者告知该潜在风险，并为有生育能力男性患者的提供使用丙戊酸盐的指导。这些针对男性患者的教育材料包括：
 - 男性患者指南，
 - 应在治疗开始时和年度随访时，与专科医生评估丙戊酸盐治疗并完成年度风险确认表。

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>}

公司联系人

赛诺菲患者安全与药物警戒部门

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>