

19 helmikuuta, 2024

## **Valproaattia sisältävät lääkkeet: uusia toimenpiteitä, jotka koskevat mahdollista neurologisten kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, joiden isät ovat saaneet valproaattihoitoa hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämän kirjeen lähettämisestä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Fimean kanssa, ja kirjeellä halutaan tiedottaa seuraavaa:

### ***Yhteenveto***

- **Kolmessa Pohjoismaassa tehty retrospektiivinen havainnoiva tutkimus viittaa siihen, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia monoterapiana saaneiden miesten lapsilla (0–11-vuotiailla) on suurentunut neurologisten kehityshäiriöiden riski verrattuna lamotrigiinia tai levetirasetaamia monoterapiana saaneiden miesten lapsiin. Riski on mahdollinen, mutta tutkimuksen puutteiden vuoksi sitä ei ole varmistettu.**

### ***Uusia varotoimia, jotka koskevat valproaatin käyttöä miespotilailla***

- **Suositellaan, että miespotilaiden valproaattihoidon aloittaa ja hoitoa valvoo erikoislääkäri, jolla on kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.**
- **Lääkkeen määrääjän on kerrottava miespotilaalle mahdollisista riskeistä. Potilaan kanssa on myös keskusteltava siitä, että hänen ja hänen mahdollisen naispuolisen kumppaninsa on otettava huomioon tehokkaan raskausehkäisyn tarve valproaattihoidon aikana sekä kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.**
- **Lääkkeen määrääjän on säännöllisesti arvioitava miespotilaan valproaattihoito, jotta voidaan määrittää, onko valproaatti edelleen potilaalle sopivin hoito.**
- **Jos miespotilas suunnittelee lapsen hankkimista, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ja keskusteltava niistä potilaan kanssa. Jokaisen potilaan tilanne on arvioitava yksilöllisesti. Tarvittaessa on hyvä konsultoida erikoislääkäriä, jolla on kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.**
- **Miespotilaita on kehotettava olemaan luovuttamatta siittiöitä hoidon aikana ja vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.**
- **Miespotilaille on annettava potilasopas.**

### ***Taustatietoa turvallisuuteen liittyvästä huolenaiheesta***

EMA:n lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on arvioinut tutkimuksesta [EUPAS34201](#) saatuja tietoja. Tutkimuksen toteuttivat lääkeyhtiöt, jotka markkinoivat valproaattia sisältäviä valmisteita. Yhtiöt oli veloitettu toteuttamaan tutkimus aiemman [EU:n laajuisen katsauksen](#) jälkeen, jossa oli arvioitu valproaatin käyttöä raskauden aikana. Uuden tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää neurologisten kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, jotka ovat altistuneet isänsä kautta valproaatille, verrattuna lapsiin, joiden isät olivat käyttäneet lamotrigiinia tai levetirasetaamia.

Lääkkeitä oli käytetty monoterapiana hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana. Retrospektiivisen havainnoivan tutkimuksen aineisto perustui useaan tanskalaiseen, ruotsalaiseen ja norjalaiseen rekisteritietokantaan. Ensisijainen tarkasteltu lopputulosmuuttuja oli neurologiset kehityshäiriöt (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat autismikirjon häiriöt, älyllinen kehitysvammaisuus, kommunikaatiohäiriöt, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöt sekä liikehäiriöt) enintään 11-vuotiailla lapsilla. Seuranta-ajan keskiarvo oli valproaattiryhmän lapsilla 5,0–9,2 vuotta ja lamotrigiini- ja levetirasetaamiryhmän lapsilla 4,8–6,6 vuotta.

- Kolmesta maasta saatujen tietojen meta-analyysin perusteella laskettu neurologisten kehityshäiriöiden yhdistetty korjattu uhkasuhde (HR) oli 1,50 (95 %:n luottamusväli 1,09–2,07), kun lapsia, joiden isät olivat saaneet valproaattia monoterapiana hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana, verrattiin yhdistettyyn ryhmään, jossa lasten isät olivat saaneet lamotrigiinia tai levetirasetaamia monoterapiana.
- Neurologisten kehityshäiriöiden korjattu kumulatiivinen riski oli 4,0–5,6 % valproaattimonoterapiaryhmässä ja 2,3–3,2 % yhdistetyssä lamotrigiini- ja levetirasetaamimonoterapiaryhmässä.

Tutkimus ei ollut riittävän laaja, jotta olisi voitu selvittää yhteyksiä yksittäisiin neurologisten kehityshäiriöiden alatyyppeihin. Tutkimuksessa oli puutteita, muun muassa mahdollista hoitoaihesekoittuneisuutta sekä eroja eri altistusryhmien seuranta-ajoissa. Tästä syystä neurologisten kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, joiden isät ovat käyttäneet valproaattia hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana, pidetään mahdollisena riskinä, eikä syy-yhteyttä valproaattiin voida varmistaa.

Tutkimuksessa ei arvioitu neurologisten kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, joiden isät ovat lopettaneet valproaatin käytön yli kolme kuukautta ennen hedelmöitystä (jolloin on ehtinyt muodostua uusia siittiöitä, jotka eivät ole altistuneet valproaatille).

Havaittu mahdollinen neurologisten kehityshäiriöiden riski tapauksissa, joissa isä on altistunut valproaatille hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana, on pienempi kuin tunnettu neurologisten kehityshäiriöiden riski, joka liittyy äidin raskaudenaikaiseen altistumiseen. Esikouluikäisille, valproaattimonoterapialle kohdussa altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaisessa kehityksessä, kuten viivästynyt puhumaan ja kävelemään oppiminen, alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot (puhuminen ja ymmärtäminen) ja muistiongelmia.

Saatavilla olevien tietojen perusteella on otettu käyttöön edellä olevassa yhteenvedossa kuvatut uudet toimenpiteet, jotka koskevat valproaatin käyttöä miehillä. Kaikkien valproaattia sisältävien lääkkeiden valmistetiedot päivitetään lisäämällä niihin terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille suunnattua tietoa mahdollisesta neurologisten kehityshäiriöiden riskistä valproaattihoitoa saaneiden miesten lapsilla sekä ohjeita valproaatin käyttöön miehillä. Lisäksi terveydenhuollon ammattilaisille ja miespotilaille tarjotaan koulutusmateriaalia. Materiaaliin sisältyy

- päivitetty terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas, jossa on oma osionsa valproaatin käytöstä miespotilailla
- uusi miehille suunnattu potilasopas, joka on annettava valproaattia käyttäville miespotilaille

nykyisen potilaskortin päivitetty versio, johon lisätään miehille suunnatut tiedot. Potilaskortti toimitetaan pakkauksen mukana joko sen sisällä tai sen ulkopuolelle kiinnitettynä, jotta potilas saa sen apteekista joka kerta, kun lääkettä toimitetaan.

Valmistetiedot ja koulutusmateriaalit päivittyvät vuoden aikana.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

Epäillyistä haittavaikutuksista on ilmoitettava Fimealle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

tai myyntiluvanhaltijalle.

### **Yritysten yhteystiedot**

Absenor:

Orion Oyj Orion Pharma, [pharmacovigilance@orionpharma.com](mailto:pharmacovigilance@orionpharma.com), puh. 010 439 8250

Deprakine:

Sanofi Oy, [pharmacovigilance.finland@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.finland@sanofi.com), puh. 0201 200 368

Orfiril, Orfiril Long:

Desitin Arzneimittel GmbH, [info@desitin.fi](mailto:info@desitin.fi), puh. 050 310 2969

Valproate Sandoz:

Sandoz A/S, [info.suomi@sandoz.com](mailto:info.suomi@sandoz.com), puh. +45 63951000