

19 februari, 2024

Valproatinnehållande läkemedel: nya åtgärder avseende den eventuella risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till fäder som behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Detta brev skickas i samförstånd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Fimea för att informera er om följande:

Sammanfattning

- **En retrospektiv observationsstudie i 3 nordiska länder tyder på en ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn (från 0 till 11 års ålder) till fäder som behandlats med valproat som monoterapi inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn till fäder som behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi. På grund av begränsningarna i studien är denna risk möjlig, men inte bekräftad.**

Nya åtgärder vid användning av valproat hos manliga patienter

- **Det rekommenderas att en specialist med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom ska initiera och övervaka valproatbehandling hos män.**
- **Förskrivare ska informera manliga patienter om den eventuella risken och diskutera med dem om behovet av att tänka på en effektiv preventivmetod, både för patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under 3 månader efter att behandlingen avslutats.**
- **Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen med valproat hos manliga patienter för att utvärdera om valproat fortfarande är den lämpligaste behandlingen för patienten.**
- **För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och dessa ska diskuteras med patienten. Varje patients individuella omständigheter ska utvärderas. En specialist med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom bör rådfrågas enligt behov.**
- **De manliga patienterna ska uppmanas att inte donera spermier under behandlingen eller inom 3 månader efter avslutad behandling.**
- **En patientinformationsbroschyr ska ges till manliga patienter.**

Bakgrund till säkerhetsfrågan

EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har utvärderat data från en studie ([EUPAS34201](#)) med läkemedel som innehåller valproat. Läkemedelsföretagen hade ålagts att utföra denna studie efter en tidigare [EU-omfattande granskning](#) av valproatanvändning under graviditet. Det primära syftet var att undersöka risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn som exponerats för valproat genom att fadern använt valproat som monoterapi, jämfört med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi, inom 3 månader före befruktningen. Denna retrospektiva observationsstudie utfördes utifrån data från flera registerdatabaser i Danmark, Sverige och Norge. Det primära resultatet av intresse var neurologiska utvecklingsstörningar (sammansatt

effektmaß som inkluderar autismspektrumtillstånd, intellektuell funktionsnedsättning, kommunikationsstörningar, uppmärksamhetsstörningar med eller utan hyperaktivitet, rörelsestörningar) hos barn upp till 11 års ålder. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i valproatgruppen varierade mellan 5,0 och 9,2 år jämfört med 4,8 och 6,6 år för barn i gruppen med lamotrigin/levetiracetam.

- Metaanalysen av data från de tre länderna resulterade i en poolad justerad riskkvot (HR) på 1,50 (95 % KI: 1,09–2,07) för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till fäder som behandlats med valproat som monoterapi inom 3 månader före befruktningen jämfört med den sammansatta gruppen som fick lamotrigin/levetiracetam som monoterapi.
- Den justerade kumulativa risken för neurologiska utvecklingsstörningar varierade mellan 4,0 % och 5,6 % i gruppen med valproat som monoterapi jämfört med mellan 2,3 % och 3,2 % i den sammansatta gruppen med lamotrigin/levetiracetam som monoterapi.

Studien var inte tillräckligt omfattande för att undersöka samband med specifika subtyper av neurologiska utvecklingsstörningar. På grund av begränsningar i studien, inklusive eventuell sammanblandning av indikation och skillnader i uppföljningstid mellan exponeringsgrupperna, anses risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till fäder som använde valproat inom 3 månader före befruktningen vara en eventuell risk och ett orsakssamband med valproat är inte bekräftat.

Studien utvärderade inte risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till män som avbröt valproatbehandlingen mer än 3 månader före befruktningen (dvs. nya spermier som inte exponerats för valproat har hunnit bildas).

Den observerade eventuella risken för neurologiska utvecklingsstörningar efter faderns exponering inom 3 månader före befruktningen är mindre än den kända risken för neurologiska utvecklingsstörningar efter moderns exponering under graviditet. Studier på förskolebarn som exponerats för valproat i livmodern visar att när valproat gavs som monoterapi till kvinnor upplevde upp till 30–40 % av barnen fördröjningar i deras tidiga utveckling, såsom att börja tala och gå senare, nedsatta intellektuella förmågor, svaga språkkunskaper (tal och förståelse) och minnesproblem.

Baserat på tillgängliga data har nya åtgärder för användning av valproat hos män antagits enligt sammanfattningen ovan. Produktinformationen för alla läkemedel som innehåller valproat uppdateras för att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om den eventuella risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till män som behandlas med valproat och för att ge information om användning av valproat hos män. Dessutom kommer utbildningsmaterial att finnas tillgängligt för hälso- och sjukvårdspersonal och manliga patienter. Dessa omfattar:

- En uppdaterad guide för hälso- och sjukvårdspersonal med ett särskilt avsnitt om användning av valproat hos manliga patienter;
- En ny patientinformationsbroschyr för män, som ska ges till manliga patienter som använder valproat;
- En uppdatering av det befintliga patientkortet, med informationen för manliga patienter, som ingår i eller fästs på den yttre förpackningen så att det ges till patienten på apoteket varje gång läkemedlet expedieras.

Produktinformationen och utbildningsmaterialet kommer att uppdateras under året.

Rapportering av biverkningar

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras till Fimea:

www-plats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

eller till innehavare av godkännande för försäljning.

Företagens kontaktuppgifter

Absenor:

Orion Oyj Orion Pharma, pharmacovigilance@orionpharma.com, tel. 010 439 8250

Deprakine:

Sanofi Oy, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, tel. 0201 200 368

Orfiril, Orfiril Long:

Desitin Arzneimittel GmbH, info@desitin.fi, tel. 050 310 2969

Valproate Sandoz:

Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.com, tel. +45 63951000