

# **Valproatinnehållande läkemedel: nya åtgärder avseende den potentiella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom tre månader före befruktningen**

Till berörd hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill samtliga innehavare av godkännanden för försäljning av produkter som innehåller valproat informera dig om följande:

## ***Sammanfattning***

- **En retrospektiv observationsstudie i tre nordiska länder tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn (från 0 till 11 år) till män som behandlats med valproat som monoterapi inom tre månader före befruktningen, jämfört med de barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi. På grund av studiens begränsningar är denna risk möjlig men inte bekräftad.**

## ***Nya försiktighetsåtgärder för valproatanvändning hos manliga patienter:***

- **För manliga patienter rekommenderas att valproat initieras och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom.**
- **Förskrivare ska informera manliga patienter om den potentiella risken och diskutera behovet av att överväga effektivt preventivmedel, inklusive för en kvinnlig partner, under tiden mannen använder valproat och i tre månader efter att behandlingen avslutats.**
- **Behandling av manliga patienter med valproat bör regelbundet granskas av förskrivare för att utvärdera om valproat fortfarande är den lämpligaste behandlingen för patienten.**
- **För manliga patienter som planerar att skaffa barn, bör lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas för varje patient. Det rekommenderas att detta utvärderas av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom.**
- **Manliga patienter bör rådas att inte donera sperma under behandlingen och i minst 3 månader efter avslutad behandling.**
- **Manliga patienter bör ges patientinformationsbroschyren.**

## **Bakgrund till den potentiella säkerhetsrisken**

EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har utvärderat data från en studie (EUPAS34201) som utförts av läkemedelsföretag med valproat-innehållande produkter, som var ett åläggande efter en tidigare EU-omfattande granskning av valproat-användning under graviditet. Det primära målet var att undersöka risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor exponerats för valproat som monoterapi, jämfört med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi, inom tre månader före befruktningen. Denna retrospektiva observationsstudie genomfördes med data från flera register i Danmark, Sverige och Norge. Det primära utfallet som studerades var neuropsykiatrisk funktionsnedsättning (komposit-*endpoint* inklusive autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning, kommunikationsstörningar, uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitetsstörningar, 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 lamotrigin/levetiracetamgruppen.

- Metaanalysen av data från de tre länderna resulterade i en poolad justerad hazard kvot (HR) på 1,50 (95% CI: 1,09-2,07) för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlades med valproat i monoterapi inom tre månader före befruktning jämfört med den gruppen som fick lamotrigin/levetiracetam i monoterapi.
- Den justerade kumulativa risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning varierade mellan 4,0% och 5,6% i valproatgruppen som monoterapi jämfört med mellan 2,3% och 3,2% i gruppen som fick lamotrigin/levetiracetam som monoterapi.

Studien var inte tillräckligt stor för att undersöka samband med specifika subtyper av neuropsykiatrisk funktionsnedsättning. På grund av studiens begränsningar, inklusive potentiella störfaktorer (confounding) såsom indikation som behandlats eller skillnader i uppföljningstid mellan grupperna, anses risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor använt valproat inom 3 månader före befruktningen vara en potentiell risk och ett orsakssamband med valproat har inte bekräftats.

Studien utvärderade inte risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn till män som hade avbrutit valproatbehandling mer än tre månader före befruktningen (dvs. en period för ny spermatogenes utan valproatexponering).

Den observerade potentiella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning efter faderns exponering inom tre månader före befruktningen, är mindre än den kända risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning efter exponering av modern under graviditet. När valproat ges som monoterapi till kvinnor visar studier på barn i förskoleålder som exponerats för valproat in utero att upp till 30–40% upplever förseningar i den tidiga utvecklingen, t.ex. att de lär sig prata och gå senare, uppvisar lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter (tal och förståelse) och minnesproblem.

Baserat på tillgängliga data har nya åtgärder för valproatanvändning hos män beslutats enligt vad som anges i sammanfattningen ovan. Produktinformationen för alla valproatinnehållande läkemedel uppdateras för att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om den potentiella risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn till män som behandlas med valproat, och för att ge vägledning om användning av valproat

hos män. Dessutom kommer utbildningsmaterial att finnas tillgängligt för hälso- och sjukvårdspersonal och manliga patienter. Dessa utbildningsmaterial 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 bör ges till manliga patienter som använder valproat.
- En uppdatering av det befintliga patientkortet med informationen för manliga patienter, som finns med i eller fäst vid ytterförpackningen, så att det lämnas ut på apoteket till patienten varje gång läkemedlet lämnas ut.

### **Rapportering av biverkningar**

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

### **Kontaktuppgifter till företag**

<b>Företag</b>	<b>Produktnamn</b>	<b>E-post</b>	<b>Telefon</b>
Desitin Pharma AB	Orfiril, Orfiril long (valproinsyra)	info@desitin.se	+46 31 20 23 10
Orion Pharma	Absenor, Absenor Depot (valproinsyra)	rsc@orionpharma.com	+46 8 623 64 40
Sanofi AB	Ergenyl (natriumvalproat) Ergenyl Retard (natriumvalproat, valproinsyra)	infoavd@sanofi.se	+46 8 634 50 00

På ovanstående företags vägnar,



Minna Hannula  
North Europe Foundation Medical Lead  
Sanofi AB