

19.02.2024

Valproatholdige legemidler: Nye tiltak vedrørende mulig risiko for nevro-utviklingsforstyrrelser hos barn med fedre som ble behandlet med valproat i de 3 siste månedene før unnfangelse

Kjære helsepersonell

Dette brevet sendes i samråd med Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) og Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for å informere om følgende:

Sammendrag

- **En retrospektiv observasjonsstudie i 3 nordiske land antyder en økt risiko for nevro-utviklingsforstyrrelser hos barn (fra 0 til 11 år) med fedre behandlet med valproat som monoterapi i de 3 siste månedene før unnfangelse, sammenlignet med tilsvarende bruk av lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi. På grunn av studiebegrensningen er denne risikoen en mulighet, men ikke bekreftet.**

Nye sikkerhetstiltak for bruk av valproat hos mannlige pasienter:

- **Hos mannlige pasienter er det anbefalt at behandling med valproat igangsettes og overvåkes av en spesialist med erfaring i behandling av epilepsi eller bipolar lidelse.**
- **Forskriveren skal informere mannlige pasienter om den mulige risikoen og diskutere behovet for effektiv prevensjon, inkludert for kvinnelig partner, under bruk av valproat og i 3 måneder etter behandlingen avsluttes.**
- **Behandling med valproat hos mannlige pasienter skal vurderes jevnlig for å evaluere om valproat fortsatt er den beste behandlingen for pasienten.**
- **Hos mannlige pasienter som planlegger å unnfange et barn, skal egnede behandlingsalternativer vurderes og diskuteres med pasienten. Individuelle omstendigheter bør vurderes i hvert enkelt tilfelle. Det anbefales å søke råd fra en spesialist med erfaring i å behandle epilepsi eller bipolar lidelse.**
- **Mannlige pasienter bør rådes til å ikke donere sæd under behandlingen og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.**
- **En pasientveiledning skal gis til mannlige pasienter.**

Bakgrunn for sikkerhetsbekymring

Det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC) har evaluert data fra en studie ([EUPAS34201](#)) gjennomført av legemiddelselskaper om valproatholdige produkter, som en forpliktelse etter en tidligere omfattende [gjennomgang](#) av bruk av valproat under graviditet. Primærmålet var å undersøke

risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med paternal eksponering for valproat som monoterapi, sammenlignet med behandling med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi i de 3 siste månedene før unnfangelse. Denne retrospektive observasjonsstudien ble utført ved hjelp av data fra flere registerdatabaser i Danmark, Sverige og Norge. Primærutfallet var nevroutviklingsforstyrrelser (sammensatt endepunkt inkludert autismespekterforstyrrelser, intellektuell funksjonsnedsettelse, kommunikasjonsforstyrrelser, hyperkinetiske forstyrrelser, bevegelsesforstyrrelser) hos barn opptil 11 års alder. Gjennomsnittlig oppfølgingstid av barn i valproatgruppen var mellom 5 og 9,2 år, sammenlignet med 4,8 og 6,6 år hos barn i lamotrigin-/levetiracetamgruppen.

- Metaanalysen av data fra de 3 landene resulterte i en sammenslått justert risikofrekvens (HR) på 1,50 (95 % KI: 1,09–2,07) for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med fedre som ble behandlet med valproat monoterapi i de 3 siste månedene før unnfangelse sammenlignet med den sammensatte gruppen som fikk lamotrigin/levetiracetam monoterapi.
- Den justerte kumulative risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser var mellom 4,0 % og 5,6 % i gruppen med valproat som monoterapi kontra 2,3 % og 3,2 % i den sammensatte gruppen som fikk lamotrigin/levetiracetam som monoterapi.

Studien var ikke stor nok til å undersøke sammenheng med spesifikke undertyper av nevroutviklingsforstyrrelser, og studiebegrensninger inkluderte mulig konfundering av indikasjon og forskjeller i oppfølgingstid mellom eksponeringsgruppene.

Studien evaluerte ikke risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med fedre som sluttet å ta valproat mer enn 3 måneder før unnfangelse (dvs. tilstrekkelig tid til ny spermatogenese uten valproat-eksponering).

Den observerte potensielle risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser etter paternal eksponering i de 3 siste månedene før unnfangelse er lavere enn den kjente risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser etter maternal eksponering under graviditet. Når valproat administreres som monoterapi til kvinner, viser studier av barn i førskolealder som ble eksponert for valproat i mors liv at opptil 30–40 % opplever forsinket tidlig utvikling, for eksempel å snakke og gå senere, dårligere intellektuelle ferdigheter, dårlige språkferdigheter (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.

Basert på tilgjengelige data, er nye tiltak innført for bruk av valproat hos menn, som angitt i «Sammendrag» ovenfor. Produktinformasjonen for alle valproatholdige legemidler oppdateres for å informere helsepersonell og pasienter om den mulige risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med fedre som behandles med valproat, og for å gi veiledning om bruk av valproat hos menn. I tillegg vil opplæringsmateriell for helsepersonell og mannlige pasienter bli tilgjengelig, deriblant:

- en oppdatert veiledning for helsepersonell med et eget avsnitt om bruk av valproat hos mannlige pasienter
- en ny pasientveiledning for menn, som skal gis til mannlige pasienter som bruker valproat
- en oppdatering av det eksisterende pasientkortet med informasjon til mannlige pasienter som er inkludert eller festet på ytteremballasjen, slik at pasienten får den på apoteket hver gang legemidlet utleveres.

Oppfordring til rapportering

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema:

www.dmp.no/meldeskjema

Selskapets kontaktpunkt

Desitin Pharma AS

Telefon: +47 67 15 92 30

E-post: firmapost@desitin.no

www.desitin.no

Med vennlig hilsen



Gro Ellen Albrigtsen
Salgs- og markedssjef
Desitin Pharma AS



Eli Lønne
Daglig leder
Desitin Pharma AS