

Valproaattia sisältävät lääkevalmisteet: Raskaudenaikaisen altistuksen aiheuttama kehityshäiriöiden riski

En svenskspråkig version av meddelandet finns tillgänglig på Fimeas webbsida http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatiiedotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet eller kan tillfrågas från marknadsföraren (se kontaktuppgifter nedan).

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämän kirjeen sisällöstä on sovittu yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa ja sen tarkoitus on antaa uutta, tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa valproaattia (natriumvalproaatti, valproiinihappo, seminatriumvalproaatti ja valpromidi) sisältävistä lääkevalmisteista sekä varoituksista, joita vahvistettiin Euroopan laajuisessa arvioinnissa.

Yhteenveto

- **Sikiöaikana valproaatille altistuneilla lapsilla on suuri riski saada vakavia kehityshäiriöitä (jopa 30–40 %:lla altistuneista) ja/tai synnynnäisiä epämuodostumia (noin 10 %:lla altistuneista).**
- **Valproaattia ei tule määrätä tytöille, hedelmällisessä iässä oleville naisille tai raskaana oleville naisille, paitsi jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.**
- **Valproaattihoidon aloittavalla ja sitä valvovalla lääkäriellä on oltava kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.**
- **Harkitse huolellisesti valproaattihoidon hyötyjä sen riskeihin nähden määrätessäsi valproaattia ensimmäisen kerran, rutiinikontrollien yhteydessä, kun potilaasi on puberteetti-ikään tullut tyttö tai on nainen, joka suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.**
- **Varmista, että kaikki naispuoliset potilaat saavat seuraavat tiedot ja ymmärtävät ne:**
 - **valproaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvät riskit**
 - **luotettavan raskaudenehkäisyn tarve**
 - **säännöllisten kontrollikäyntien tarve**
 - **kiireellisen konsultaation tarve, jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.**

Lisätietoa turvallisuusasiasta ja suositukset

Sikiön kehityshäiriöiden riski

Valproaatin käyttöön liittyy annoksesta riippuva sikiön kehityshäiriöiden riski riippumatta siitä, käytetäänkö valproaattia ainoana lääkityksenä vai yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Kun valproaattia käytetään epilepsian hoitoon muiden lääkkeiden kanssa, sikiön kehityshäiriöiden riski on suurempi verrattuna valproaatin käyttöön ainoana lääkkeenä.

- Synnynnäisten epämuodostumien riski on noin 10 %. Lisäksi esikouluikäisille, sikiöaikana valproaatille altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viivettä varhaisessa kehityksessä, esim. puheen ja/tai kävelyn kehittymisessä. Heillä on alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot ja muistamisen ongelmia¹²³⁴⁵.

- Tutkimuksessa 6-vuotiailta, sikiöaikana valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyydosamäärä (IQ) oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille⁶.
- Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että sikiöaikana valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmissa riskissä saada autismikirjon häiriöitä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuusajan autismiin (noin viisinkertainen riski) verrattuna taustaväestöön.
- Rajallinen tutkimustieto viittaa siihen, että sikiöaikana valproaatille altistuneet lapset saattavat olla alttiimpia tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD)⁷⁸⁹ oireiden kehittymiselle.

Näiden riskien vuoksi valproaattia ei tule käyttää epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli tilanteissa, joissa muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.

Harkitse huolellisesti valproaattihoidon hyötyjä sen riskeihin nähden määrätessäsi valproaattia ensimmäisen kerran, rutiinikontrollien yhteydessä, kun potilaasi on puberteetti-ikään tullut tyttö tai on nainen, joka suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.

Jos päätät määrätä valproaattia hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, hänen täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja hänelle täytyy selvittää riskit, jotka kohdistuvat syntymättömään lapseen, jos hän tulee raskaaksi valproaattihoidon aikana.

Raskaudenaikainen hoito

Jos epilepsiaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastava, valproaattihoidon saava nainen suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Jos valproaattihoidon jatketaan raskauden aikana:

- On käytettävä matalinta tehokasta annosta ja päivittäinen annos on jaettava useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa. Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääke muotoja parempi vaihtoehto.
- Aloitetaan riskiraskauden seuranta, jossa seurataan sikiön kehitystä, mm. mahdollisia hermostoputken kehityshäiriöitä ja muita epämuodostumia.
- Ennen raskautta aloitettu foolihappolisä voi vähentää kaikissa raskauksissa tavallisia hermostoputken kehityshäiriöitä. Todisteita ei ole kuitenkaan siitä, että se estäisi valproaatille altistumisesta johtuvia synnynnäisiä vikoja tai epämuodostumia.

Valmistetiedot tullaan päivittämään tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen ja käsityksen perusteella, jotta asia tehdään mahdollisimman selkeäksi.

Terveystieteiden ammattilaisten ja potilaiden saataville tarjotaan koulutusmateriaalia, jonka tarkoitus on tiedottaa riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön tytöille, hedelmällisessä iässä oleville naisille ja raskaana oleville naisille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista ja raskaudenaikaisesta altistuksesta Fimealle:

www.fimea.fi

tai myyntiluvan haltijalle:

- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Huopalahdentie 24, 00350 Helsinki tai drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Lääketurvallisuusosasto, Orionintie 1, 02101 Espoo tai drugsafety@orionpharma.com
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy (Markkinoija Suomessa), Pharmacovigilance Department, Karapellontie 6, FI-02611 ESPOO tai drugsafety@algol.fi

Yhteystiedot

Lisätietoja antaa:

- Deprakine: Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Lääketieteellinen osasto, LL Kristiina Kuismanen, puh: 050 9664750
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy (Markkinoija Suomessa), Pharmacovigilance Department, Karapellontie 6, FI-02611 ESPOO tai drugsafety@algol.fi, puh: 09 50 991

Osoitetiedot: Cegedim Finland Oy

Viitteet:

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1): 1-13.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(3):339-43.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008; 71(23):1923-4.
4. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12): 2234-40.
5. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7):643-7.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3):244-52.
7. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16): 1696-703.
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(2): 308-15.
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246