

19. februar 2024

Valproatholdige lægemidler: Nye foranstaltninger vedrørende den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning

Kære sundhedsperson,

Dette brev fremsendes efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen for at informere dig om følgende:

Resumé

- **Et retrospektivt observationsstudie i tre nordiske lande tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn (fra 0 til 11 år) af fædre behandlet med valproat som monoterapi i 3 måneder inden befrugtning, sammenlignet med børn af fædre behandlet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi. På grund af studiets begrænsninger vurderes denne risiko som potentiel, men ikke bekræftet.**

Nye foranstaltninger for brug af valproat hos mandlige patienter

- **Det anbefales, at behandling med valproat hos mandlige patienter påbegyndes og overvåges af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse.**
- **Ordinerende læger bør informere mandlige patienter om den potentielle risiko og diskutere behovet for at overveje effektiv prævention både hos dem, og hos en kvindelig partner, mens de tager valproat og i 3 måneder efter behandlingens ophør.**
- **Behandling af mandlige patienter med valproat bør regelmæssigt gennemgås af ordinerende læge for at vurdere, om valproat fortsat er den bedst egnede behandling for patienten.**
- **For mandlige patienter, der planlægger at få et barn, bør passende alternative behandlingsmuligheder overvejes og diskuteres med patienten. Individuelle forhold bør evalueres for hver patient. Det anbefales at få rådgivning af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse efter behov.**
- **Mandlige patienter bør rådes til ikke at donere sæd under behandlingen og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.**
- **Der bør gives en patientvejledning til mandlige patienter.**

Baggrund for sikkerhedsinformationen

Den Europæiske Bivirkningskomité (PRAC) har evalueret data fra et studie ([EUPAS34201](#)) af lægemidler, der indeholder valproat. Dette studie er gennemført af lægemiddelvirksomheder som en forpligtelse efter en tidligere [gennemgang i EU](#) af brug af valproat under graviditet. Det primære formål var at undersøge risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn, der blev eksponeret for valproat fra faderen som monoterapi sammenlignet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi i de 3 måneder inden befrugtning. Dette retrospektive observationsstudie blev udført med data fra registerdatabaser i Danmark, Sverige og Norge. Det primære resultat var neurologiske udviklingsforstyrrelser (kombineret endepunkt, herunder autismspektrumforstyrrelser, mentale

handicap, kommunikationsforstyrrelser, forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD) og bevægelsesforstyrrelser) hos børn op til 11 års alderen. Den gennemsnitlige opfølgningstid for børn i valproatgruppen varierede mellem 5,0 og 9,2 år sammenlignet med 4,8 og 6,6 år i lamotrigin/levetiracetam-gruppen.

- Meta-analysen af data fra de tre lande resulterede i en samlet, justeret hazard ratio (HR) på 1,50 (95% KI: 1,09-2,07) for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre behandlet med valproat monoterapi i de 3 måneder inden befrugtning sammenlignet med den sammensatte lamotrigin/levetiracetam-monoterapigruppe.
- Den justerede kumulative risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser varierede mellem 4,0% til 5,6% i valproatgruppen som monoterapi mod mellem 2,3% til 3,2% i den sammensatte lamotrigin/levetiracetam-monoterapigruppe.

Studiet var ikke stort nok til at undersøge sammenhænge med specifikke undertyper af neurologiske udviklingsforstyrrelser. På grund af studiets begrænsninger, herunder potentiel forveksling vedr. indikation og forskelle i opfølgningstid mellem eksponeringsgrupper, anses risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der tog valproat i de 3 måneder inden befrugtning, som en potentiel risiko, og en årsagssammenhæng er ikke bekræftet.

Studiet evaluerede ikke risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der havde afbrudt behandling med valproat i mere end 3 måneder før befrugtning (dvs. muliggjorde en ny spermatogenese uden valproateksponering).

Den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser efter eksponering fra faderen i de 3 måneder før befrugtning er i mindre størrelsesorden end den kendte risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser efter eksponering fra moderen under graviditet. Når valproat administreres som monoterapi til kvinder, viser undersøgelser af førskolebørn, der er eksponeret for valproat i livmoderen, at op til 30-40% oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling, såsom senere tale og gang, lavere intellektuel kapacitet, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.

Baseret på de tilgængelige data er nye foranstaltninger for brug af valproat hos mænd blevet vedtaget som specificeret i resuméet ovenfor. Produktinformationen for alle lægemidler, der indeholder valproat, opdateres for at informere sundhedspersonale og patienter om den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er behandlet med valproat, og for at give vejledning til brug af valproat hos mænd. Derudover vil uddannelsesmaterialer blive tilgængelige for sundhedspersonale og mandlige patienter senere på året. Disse omfatter:

- En opdateret vejledning til sundhedspersonale med et dedikeret afsnit om brug af valproat hos mandlige patienter;
- En ny patientvejledning til mænd, som bør gives til mandlige patienter, der tager valproat;
- En opdatering af det eksisterende patientkort med informationen til mandlige patienter. Kortet er integreret i eller vedhæftet pakningen, så det udleveres til patienten på apoteket, hver gang lægemidlet udleveres.

Indberetning af bivirkninger:

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger i forbindelse med valproate til Lægemiddelstyrelsen:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
Telefon: +45 44 88 95 95

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Virksomhedernes kontaktoplysninger

Hvis du har brug for yderligere information, er du velkommen til at kontakte:

Sanofi A/S, Lyngbyvej 2, 2100 København Ø, E-mail: medinfo.dk@sanofi.com, tlf: 45 16 70 00, indehaver af markedsføringstilladelsen (vedr. Deprakine Retard)

Orion Pharma, Ørestads Boulevard 73, 2300 København S, E-mail: Medinfo@orionpharma.com, tlf: 0046 8 623 64 40, dansk repræsentant (vedr. Delepsine og Delepsine Retard)

Desitin Pharma A/S, Automatikvej 1, 4., 2860 Søborg, E-mail: desitin@desitin.dk, tlf: 33 73 00 73, Dansk repræsentant (vedr. Orfiril, Orfiril Long og Orfiril Retard)

sanofi

