



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. marraskuuta 2014
EMA/709243/2014

CMDh tehostaa varoituksia, jotka koskevat valproaattilääkkeiden käyttöä naisilla ja tytöillä

Naisille tiedotettava paremmin valproaatin käyttöön raskauden aikana liittyvistä riskeistä ja ehkäisyn tarpeesta

EU:n jäsenvaltioita edustava sääntelyviranomainen, keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä CMDh*, on päättänyt tehostaa varoituksia, jotka koskevat valproaattilääkkeiden käyttöä naisilla ja tytöillä epämuodostumien ja kehitysongelmien riskin vuoksi, joka kohdistuu valproaatille kohdussa altistuviin vauvoihin. Varoituksilla on tarkoitus varmistaa, että potilaat ovat tietoisia riskeistä ja että he käyttävät valproaattia vain, kun se on selvästi tarpeen. EU:ssa toimivia lääkäreitä on nyt kehoitettu olemaan määräämättä valproaattia epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskaana oleville naisille, tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos muut lääkkeet eivät tehoa tai jos potilas ei siedä niitä. Niitä, joille valproaatti on ainoa vaihtoehto epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä. Hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta näiden sairauksien hoidosta, ja hänen tulee myös valvoa hoitoa.

Naisten ja tyttöjen, joille on määrätty valproaattia, ei pidä lakata ottamasta lääkkeitään keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, koska se saattaa olla haitallista heille itselleen tai syntymättömälle lapselle.

Maissa, joissa valproaattilääkkeet on hyväksytty myös migreenin estolääkkeeksi, raskaana olevat naiset eivät saa käyttää valproaattia tähän tarkoitukseen, ja lääkäreiden on suljettava mahdollinen raskaus pois ennen migreenin estohoidon aloittamista. Lääkärit eivät saa määrätä valproaattia migreenin estohoitoon naisille, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Nämä suositukset perustuvat viimeaikaisia tutkimuksia koskevaan katsaukseen. Tutkimuksissa osoittautui, että jopa 30–40 prosentilla esikouluikäisistä lapsista, jotka olivat altistuneet valproaatille kohdussa, on ollut kehitysongelmia, kuten kävelemään ja puhumaan oppimisen viivästyneisyyttä, muistiongelmia, puhe- ja kielivaikeuksia sekä alentunutta älyllistä toimintakykyä.^{1,2,3,4,5}

Aikaisemmat tiedot ovat osoittaneet, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurentunut autististen häiriöiden riski (noin kolme kertaa suurempi kuin yleisväestöllä) ja lapsuuden autismin riski (viisi kertaa suurempi kuin yleisväestöllä). On myös jonkin verran tietoja, jotka viittaavat siihen, että

* Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä – ihmisille tarkoitettut lääkkeet.



kohdussa valproaatille altistuneille lapsille kehittyy tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD:n) oireita muita todennäköisemmin.^{6,7,8}

Lisäksi kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on noin 11 prosentin riski saada synnynnäisiä epämuodostumia (esimerkiksi hermostoputken vauriot ja suulakihalkio)⁹, kun koko väestössä tämä riski on 2–3 prosentilla lapsista.

Lääkäreiden on varmistettava, että potilaille tiedotetaan asianmukaisesti näistä riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttämiseen raskauden aikana, ja heidän on tarkistettava hoidon tarve säännöllisesti niillä naisilla, jotka voivat saada lapsia. Lääkäreiden on myös arvioitava valproaattilääkkeiden hyödyn ja riskien välinen suhde uudestaan kaikilla naispotilailla, jotka tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta, ja murrosikäisillä tytöillä.

Valproaattilääkkeiden arvioinnin toteutti Euroopan lääkeviraston lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC), ja CMDh hyväksyi PRACin suositukset.

EU:n jäsenvaltiot panevat valproaatin käyttöä naisilla ja tytöillä koskevat suositukset täytäntöön sovitun aikataulun mukaisesti.

Tietoa potilaille

- **Älä lakkaa ottamasta valproaattilääkkeitäsä keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle tai syntyvälle lapsellesi.**
- Valproaattilääkkeet voivat aiheuttaa lapsille epämuodostumia ja varhaiskehityksen ongelmia, jos he altistuvat näille lääkkeille kohdussa.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun tulee käyttää tehokasta ehkäisyä. Keskustele lääkärisi kanssa, jos et ole varma, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle parhaiten.
- Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Lääkärisi tarkistaa lääkityksesi välittömästi.
- Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi tai ehkäisystä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Kun tiedot valproaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä oli arvioitu, suositukset valproaatin käytöstä naisilla ja tytöillä päivitettiin seuraavasti:

- Epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriöiden hoito naispotilailla, jotka voivat saada lapsia
 - Määrää valproaattilääkkeitä epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon vain, jos muut lääkkeet eivät tehoa tai jos potilas ei siedä niitä.
 - Kehota valproaattilääkkeitä käyttäviä potilaita käyttämään tehokasta ehkäisyä lääkehoidon aikana.
 - Varmista, että epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta näiden sairauksien hoidosta.
 - Harkitse muita hoitovaihtoehtoja, jos naispotilas tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta valproaattihoidon aikana. Arvioi hoidon tarve säännöllisesti ja arvioi hyödyn ja riskien välinen suhde valproaattia käyttävillä naispotilailla ja murrosikäisillä tytöillä säännöllisin väliajoin.

- Kerro potilaille riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
- Migreenin estohoito (maissa, joissa tämä käyttöaihe on hyväksytty)
 - Älä määrää valproaattia naispotilaille, jotka voivat saada lapsia, jos he eivät käytä tehokasta ehkäisyä tai jos he ovat jo raskaana – raskaudenaikainen käyttö on nyt vasta-aiheista.
 - Sulje mahdollinen raskaus pois, ennen kuin aloitat naispotilaalle valproaattilääkityksen migreeniin.
 - Lopeta valproaattihoito, jos potilas tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta.
 - Varmista, että naispotilaat, jotka voivat tulla raskaaksi, tietävät, että heidän on käytettävä ehkäisyä koko hoidon ajan.
 - Kerro potilaille riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.

Terveydenhuollon ammattilaisille EU:ssa lähetetään näitä suosituksia koskeva kirje ja muuta perehdytysmateriaalia.

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, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339–43.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923–4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643–7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul;13(1):229–36.
6. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24;309(16):1696–1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308–15.
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct;22(2):240–6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244–52.

Lisätietoja lääkkeestä

Valproaattilääkkeillä hoidetaan epilepsiaa ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Joissakin EU:n jäsenvaltioissa ne on hyväksytty myös migreenipäänsäryn ehkäisemiseen.

Lääkepakkauksissa luetellut vaikuttavat aineet voivat olla seuraavia: valproaattihappo, natriumvalproaatti, valproaattiseminatrium tai valpromidi.

Valproaattilääkkeitä on hyväksytty kansallisissa menettelyissä kaikissa EU:n jäsenvaltioissa sekä Norjassa ja Islannissa. Niitä myydään useilla kauppanimillä, esimerkiksi seuraavilla: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tablettien, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil ja Valhel.

Lisätietoja menettelystä

Valproaattilääkkeiden arviointi aloitettiin lokakuussa 2013 Yhdistyneen kuningaskunnan lääkeviraston (MHRA:n) pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla, koska oli julkaistu uutta tietoa valproaatille kohdussa altistuneisiin lapsiin kohdistuvista epämuodostumien ja kehitysongelmien riskeistä.

Ensimmäisen arvioinnin teki lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC). Se on Euroopan lääkeviraston komitea, joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuskysymysten arvioinnista, ja se antoi joukon suosituksia. Koska valproaattia sisältävät lääkkeet hyväksytään kansallisesti, PRAC:n suositukset lähetettiin ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh) lausuntoa varten. CMDh, EU:n jäsenvaltioita edustava elin, vastaa siitä, että kansallisten myyntilupamenettelyjen kautta hyväksytyjä lääkkeitä koskevat turvallisuusvaatimukset yhtenäistetään Euroopan unionissa.

CMDh:n lausunto hyväksyttiin yksimielisesti, ja EU:n jäsenvaltiot panevat suositukset valproaatin käytöstä naisilla ja tytöillä täytäntöön sovitun aikataulun mukaisesti.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter

Puhelinnumero +44 (0)20 3660 8427

Sähköpostiosoite: press@ema.europa.eu