



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.5.2018  
EMA/375438/2018

## Hyväksytyt uudet toimenpiteet, joilla vältetään raskaudenaikainen altistuminen valproaatille

Jäsenvaltioiden edustajat sopivat uusista rajoituksista ja raskaudenehkäisyohjelmasta

CMDh<sup>1</sup> hyväksyi 21. maaliskuuta 2018 uudet toimenpiteet, joilla vältetään vauvojen altistuminen valproaattilääkkeille kohdussa, koska valproaatille altistuneilla vauvoilla on suuri riski saada epämuodostumia ja kehityshäiriöitä.

Valproaattia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty kansallisesti EU:ssa epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon sekä joissakin maissa migreenin ehkäisyyn. Uusiin toimenpiteisiin sisältyy tällaisten lääkkeiden käyttökielto migreenin tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana sekä käyttökielto epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos muuta tehokasta hoitoa ei ole saatavilla.

Lääkkeitä ei saa myöskään käyttää sellaisilla naisilla tai tytöillä, jotka voivat saada lapsia, paitsi jos uuden raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät. Ohjelman tarkoituksena on varmistaa, että potilaat ovat täysin tietoisia riskeistä ja siitä, että heidän on vältettävä raskaaksi tulemistä.

Lääkepakkauksiin on myös lisättävä näkyvä varoitus raskauden riskeistä (laatikoitu teksti ja mahdollisia muita elementtejä, kuten varoitussymboli) ja varoitusten on sisällyttävä pakkaukseen kiinnitettyyn potilaskorttiin, joka toimitetaan lääkkeen mukana aina lääkettä luovutettaessa.

CMDh oli yhtä mieltä arvioinnin toteuttaneen ja uusia toimenpiteitä suositelleen EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) kanssa siitä, että huolimatta [aiemmista suosituksista](#), joilla pyrittiin paremmin tiedottamaan potilaita näihin lääkkeisiin liittyvistä riskeistä, naiset eivät ole aina saaneet ajoissa oikeaa tietoa. Siten CMDh:n hyväksymät uudet toimenpiteet vahvistavat aiempia valproaatin käyttöä koskevia rajoituksia ja vaatimuksia, joiden tarkoituksena on antaa naisille tietoa riskistä.

Näitä lääkkeitä markkinoivien yritysten on myös suoritettava lisätutkimuksia riskien luonteesta ja laajuudesta sekä seurattava valproaatin käyttöä ja altistuneiden raskauksien pitkäaikaisia vaikutuksia.

Koska CMDh:n lausunto hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissioon, joka teki asiasta koko EU:ssa voimassa olevan oikeudellisesti sitovan päätöksen.

---

<sup>1</sup> CMDh on lääkevalvontaelin, joka edustaa Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioita, Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa.



## Tietoa potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille

- Valproaattia sisältäviä lääkkeitä on ollut saatavilla EU-maissa useiden vuosien ajan epilepsian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja joissakin maissa migreenin hoitoon. Tiedetään, että raskauden aikana otettuna ne voivat aiheuttaa vauvalle epämuodostumia ja kehityshäiriöitä syntymän jälkeen.
- Vaikka aiemmin on jo toteutettu toimia, joilla on pyritty paremmin tiedottamaan naisia näistä riskeistä ja rajoittamaan valproaatin käyttöä tytöillä ja naisilla, paitsi jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole, todisteet osoittavat, että nämä tiedot eivät vieläkaan saavuta potilaita.
- Näin ollen valproaattiläkkeet ovat nyt vasta-aiheisia eli niitä ei saa käyttää tytöillä ja naisilla, jotka voivat saada lapsia, paitsi jos erityisen **raskaudenehkäisyohjelman** ehtoja noudatetaan. Näihin kuuluvat:
  - jokaisen potilaan raskaaksi tulemisen mahdollisuuden *arviointi*
  - *raskaustestit* ennen hoidon aloittamista ja tarvittaessa sen aikana
  - valproaattihoidon riskejä ja koko hoidon ajan kestävän *tehokkaan ehkäisy*n tarvetta koskeva *neuvonta*
  - erikoislääkärin tekemä *hoidon arviointi* vähintään kerran vuodessa
  - uuden *riskeistä kertovan tiedotelomakkeen* käyttöönotto; potilas ja lääkkeen määräävä lääkäri käyvät läpi tämän tiedotelomakkeen vuosittaisessa arvioinnissa, jossa varmistetaan, että asianmukaiset ohjeet on annettu ja ymmärretty.
- Kuten aiemminkin, valproaattihoidon aloittamista voidaan aloittaa ainoastaan, jos vaihtoehtoiset hoitomuodot eivät sovi. Tämä koskee myös nuoria tyttöjä, jotka eivät ole vielä murrosikäisiä.
- Valproaatti on vasta-aiheista **raskauden** aikana ja raskautta suunnittelevien naisten vaihtoehtoisesta hoidosta on päätettävä asianmukaista erikoislääkäriä konsultoiden; on kuitenkin mahdollista, että on pieni määrä epilepsiaa sairastavia naisia, joille ei ole olemassa sopivaa hoitovaihtoehtoa valproaatille ja joita on tuettava ja ohjattava asianmukaisesti.
- Näitä uusia ehtoja vastaavat muutokset tulevat **valmistetietoihin** (potilaille tarkoitettuun pakkausselosteeseen ja terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun valmisteyhteenvedoon) sekä myös lääkepakkaukseen, mukaan lukien **näkyvä varoitus**, joka esitetään laatikoituna tekstinä ja jonka ohessa voi olla muita elementtejä, kuten symboli. Yksittäisten maiden lääkealan viranomaiset hyväksyvät näkyvän varoituksen asianmukaiset yksityiskohdat niiden kansallisen tilanteensa mukaisesti.
- Myös potilaiden ja lääkäreiden oppaiden muodossa olevia **koulutusmateriaaleja** päivitetään vastaamaan nykytilannetta ja antamaan ikäryhmille sopivia neuvoja. Lisäksi pakkaukseen lisätään **potilaskortti**, jotta apteekkihenkilökunta voi käydä sen potilaan kanssa läpi lääkettä luovutettaessa.
- On tärkeää, että potilaat keskustelevat lääkitystään koskevista mahdollisista huolenaiheista asianmukaisen terveydenhuollon ammattilaisen kanssa. **Naisten ja tyttöjen, joille on määrätty valproaattia, ei pidä lopettaa lääkkeitään ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, koska se saattaa olla haitallista heille itselleen tai syntymättömälle lapselle.**

- Terveydenhuollon ammattilaiset saavat lisätietoja kansallisella tasolla heti, kun suositukset on toteutettu.

Valproaattia markkinoivien yritysten on tehtävä **lisätutkimuksia** valproaatin aiheuttamien riskien luonteen ja laajuuden luonnehtimiseksi sekä seurattava valproaatin käyttöä ja altistuneiden raskauksien pitkäaikaisia vaikutuksia. Näitä ovat terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tehdyt tutkimukset, joissa arvioidaan uusien toimenpiteiden kattavuutta ja tehokkuutta, sekä olemassa olevista rekistereistä saatujen tietojen käyttö siihen, että luonnehditaan tarkemmin valproaattia raskauden aikana käyttäneiden äitien lasten epämuodostumia eli fetaalista valproaattioireyhtymää ja sitä, miten tätä voidaan verrata muihin epilepsialääkkeisiin. Tähän kuuluu myös retrospektiivinen havaintotutkimus, jossa tarkastellaan mahdollista yhteyttä miesten valproaattialtistuksen ja jälkeläisten epämuodostumien ja kehityshäiriöiden, kuten autismin, riskin välillä sekä havaintotutkimus, jossa arvioidaan ja selvitetään parhaat käytännöt valproaattihoidon lopettamiseen ja vaihtamiseen.

Lisäksi kaikkien tällaisia lääkkeitä markkinoivien yritysten on laadittava **riskinhallintasuunnitelma**, joka sisältää yksityiskohtaiset tiedot tehdyistä toimenpiteistä, joilla varmistetaan, että lääkkeen käyttö on mahdollisimman turvallista.

#### *Suosituksen perusteet*

Toimenpiteet perustuvat saatavilla olevan tieteellisen näytön arviointiin, mukaan lukien lääkkeen käyttöä koskevat tutkimukset sekä kliininen ja laboratoriokokeista saatu näyttö lääkkeen vaikutuksista. Arvioinnin aikana PRAC kuuli hyvin laajalti terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita, myös naisia ja heidän lapsiaan, jotka ovat altistuneet raskaudenaikaiselle valproaatin käytölle, kirjallisissa lausumissa, asiantuntijaryhmän kokouksissa, sidosryhmien (kuten terveydenhuollon ammattilaisten, potilasjärjestöjen, potilaiden ja heidän perheidensä) tapaamisissa sekä [julkisessa kuulemisessa](#).

---

### **Lisätietoa lääkevalmisteesta**

Valproaattilääkkeitä käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon. Joissakin EU:n jäsenvaltioissa niillä on myös myyntilupa migreenipäänsärkyjen ehkäisyyn.

Näiden lääkkeiden vaikuttava aine voi olla valproiinihappo, magnesiumvalproaatti, natriumvalproaatti, valproaattiseminaatrium tai valpromidi.

Valproaattilääkkeet on hyväksytty kansallisissa menettelyissä kaikissa EU:n jäsenvaltioissa sekä Norjassa ja Islannissa. Niitä markkinoidaan useilla kaupanimillä, kuten Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro ja Valprolek.

### **Lisätietoa menettelystä**

Valproaattilääkkeiden arviointi aloitettiin Ranskan lääkevalvontaviranomaisen ANSM:n pyynnöstä 9. maaliskuuta 2017 [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan](#) nojalla.

Ensimmäisen arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. PRAC:n suositukset lähetettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinaatiryhmälle (ihmislääkkeet) (CMDh), joka antoi lopullisen lausunnon. CMDh on lääkevalvontaelin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita sekä Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa niiden lääkevalmisteiden yhdenmukainen turvallisuuden taso, jotka on hyväksytty kansallisissa menettelyissä EU:ssa.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissioon, joka teki asiasta EU:n laajuisen oikeudellisesti sitovan päätöksen 31.5.2018.