

Valproaatti: Uudet käyttöä koskevat rajoitukset; raskaudenehkäisyohjelman käyttöönotto

Kirje terveydenhuollon ammattilaisille

Ruotsinkielinen kirje on saatavilla Fimean kotisivuilla

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

En svenskspråkig version av brevet finns tillgänglig på Fimeas webbsida

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämän kirjeen lähettämisestä on sovittu yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa ja siinä kerrotaan **tärkeistä uusista vasta-aiheista, vahvistetuista varoituksista ja toimenpiteistä valproaatin raskaudenaikaisen altistuksen välttämiseksi.**

Yhteenveto

- **Valproaattia ei saa käyttää tytöillä tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.**
- **Kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suuri riski saada vakavia kehityshäiriöitä (jopa 30–40 % altistuneista) ja synnynnäisiä epämuodostumia (noin 10 % altistuneista).**
- **Uudet vasta-aiheet raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi:**
 - **Epilepsian hoito**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot (kuvattu jäljempänä) täyttyvät.**
 - **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot (kuvattu jäljempänä) täyttyvät.**
- **Niiden naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tämänhetkiset valproaattihoidot voi olla tarpeellista arvioida uudelleen, jotta voidaan päättää täyttyvätkö raskaudenehkäisyohjelman ehdot (kuvattu jäljempänä).**

Raskaudenehkäisyohjelman pääkohdat:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että:

- yksilöllinen tilanne arvioidaan jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa, keskustellaan hoitovaihtoehdoista ja varmistetaan, että hän ymmärtää riskit ja tarvittavat toimenpiteet riskien minimoimiseksi
- raskaaksi tulemisen mahdollisuus arvioidaan kaikilta naispotilailta
- potilas on ymmärtänyt ja tiedostaa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskit mukaan lukien näiden riskien suuruuden kohdussa valproaatille altistuneille lapsille
- potilas ymmärtää ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana tehtävien raskaustestien tarpeen
- potilasta neuvotaan raskauden ehkäisyssä ja että potilas kykenee käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan
- potilas ymmärtää, että epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tarpeellista tehdä hoitoarvio säännöllisesti (vähintään vuosittain)
- potilas ymmärtää tarpeen kääntyä lääkärin puoleen heti, kun hän suunnittelee raskautta, jotta varmistetaan oikea-aikainen keskustelu ja siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen raskauden ehkäisyn keskeyttämistä
- potilas ymmärtää kääntyä välittömästi lääkärin puoleen, jos hän tulee raskaaksi
- potilas on saanut potilasoppaan
- vuosittainen riskien tarkistuslomake on täytetty yhdessä potilaan kanssa vastaanotolla ja
- potilas on ilmaissut ymmärtäneensä valproaatin käyttöön liittyvät riskit ja tarvittavat varotoimet

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät tällä hetkellä ole seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkkeen määrääjä perustellusti toteaa, että ko. potilas ei voi tulla raskaaksi.

Tämän kirjeen liitteessä on lisäohjeita seuraavista aiheista:

- valproaatin käyttö tytöille
- raskauden poissulkeminen ennen valproaattihoidon aloittamista
- tehokkaan raskauden ehkäisyn käyttö
- erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio
- vuosittaisen riskien tarkistuslomakkeen käyttö (hoidon alussa ja vähintään vuosittain hoitoarvion aikana)
- mitä tehdä valproaattihoidolle, kun suunnitellaan raskautta ja raskauden aikana
- apteekkihenkilökunnan tekemät toimet, kuten potilaskortin toimittaminen.

Kaikkien valproaattia sisältävien valmisteiden valmistetiedot päivitetään vastaavasti.

Koulutusmateriaalit

Tukeakseen terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita välttämään raskauden aikaista valproaattialtistusta, potilaskortti, potilasopas, vuosittainen riskien tarkistuslomake ja terveydenhuollon ammattilaisten opas ovat saatavilla valproaattia määrääville lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat niiden valproaattia käyttävien naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi. Näiden materiaalien tarkoitus on jakaa tietoa valproaattihoidon riskeistä ja valproaatin käytön ehdoista terveydenhuollon ammattilaisille, potilaille ja heidän huoltajilleen.

Potilasopas ja potilaskortti on annettava kaikille valproaattia käyttäville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Erikoislääkäreiden on käytettävä vuosittaista riskien tarkistuslomaketta, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

Taustatietoa

Vuonna 2014 vahvistettiin valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä naisille ja tytöille koskevia varoituksia ja rajoituksia valproaatille kohdussa altistuneiden lasten epämuodostumien ja kehityshäiriöiden riskien minimoimiseksi. EMA:n lääketurvallisuusasiantuntijat Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteassa (PRAC) on nyt arvioinut, että nämä toimenpiteet eivät olleet riittävän tehokkaita lisäämään tietoisuutta ja vähentämään tarkoituksenmukaisesti valproaatin raskaudenaikaista käyttöä. PRAC katsoi, että on perusteltua esittää uusia toimenpiteitä.

Kehityshäiriöiden riskistä

Valproaatin käyttöön sekä monoterapiana että yhdistelmäterapiassa liittyy annoksesta riippuva riski syntyvien lasten kehityshäiriöille. Saatavilla oleva tutkimustieto viittaa siihen, että valproaatin käyttöön yhdistelmähoitona epilepsian hoidossa liittyy suurempi riski syntyvien lasten kehityshäiriöille kuin valproaattiin monoterapiana.

- Synnynnäisten epämuodostumien riski on noin 10 %, kun taas esikouluikäisille, kohdussa valproaatille altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaisessa kehityksessä, kuten viivästynyt puhumisen ja kävelemisen alkaminen ja heillä on alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot ja muistiongelmia.^{1,2,3,4,5}
- 6-vuotiailta kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyydosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille.⁶
- Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmassa riskissä saada autismikirjon häiriöitä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuusajan autismiin (noin viisinkertainen riski) verrattuna taustaväestöön.⁷
- Rajallinen tutkimustieto viittaa siihen, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset saattavat olla alttiimpia tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) oireiden kehittymiselle.⁸

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–riski-tasapainon jatkuvan seurannan. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista Fimeaan:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

tai myyntiluvan haltijalle:

- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, puh 010 439 8250, fax 010 426 3739, pharmacovigilance@orionpharma.com
- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Revontulenkujat 1, 02100 Espoo tai pharmacovigilance.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Orfiril, Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH (myyntiluvan haltijan edustaja Suomessa: Biocodex Oy, lääketurvayksikkö, Metsänneidonkuja 8, 02130 Espoo, drugsafety@biocodex.fi, puh. 09 329 59100)
- Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, puh: 010 6133 415

Koulutusmateriaalit ovat saatavilla

- Tuotekohtainen riskienminimointimateriaali Fimean verkkosivuilla:
https://www.fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen_koulutusmateriaali
- Terveystieteiden Duodecim Lääketietokannassa

lisäksi:

- *Absenor*: www.aesculapius.fi ja www.galenos.fi
- *Deprakine*: www.sanofi.fi; lisätilaukset tilaus@sanofi.com
- *Orfiril/Orfiril Long*: lisätilaukset drugsafety@biocodex.fi
- Potilaskorttien lisätilaukset: tilaus@sanofi.com

Kun tilaatte painettuja materiaaleja, pyydämme samalla arvioimaan, kuinka paljon tarvitsette vuoden aikana:

- vuosittaisia riskien tarkistuslomakkeita (suomenkielinen/ruotsinkielinen)
- potilasoppaita (suomenkielinen/ruotsinkielinen)
- potilaskortteja (suomenkielinen/ruotsinkielinen)

Yhteystiedot:

Orion Oyj Orion Pharma, PL 65, 02101 Espoo. Vaihde 010 4261, www.orion.fi

Sanofi Oy, Lääkeinformatio, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368

Desitin Arzneimittel GmbH (myyntiluvan haltijan edustaja Suomessa: Biocodex Oy, lääketurvayksikkö, Metsänneidonkuja 8, 02130 Espoo, drugsafety@biocodex.fi, puh. 09 329 59100)

Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, puh: 010 6133 415

Parhain terveisin

Osoitetiedot: Suomen Lääkäriliitto

Liite

Lisätietoja raskaudenehkäisyohjelmasta

Seuraava tieto on luettava yhdessä raskaudenehkäisyohjelman ehtojen kanssa, jotka on kuvattu edellä kirjeessä.

Tytöt

- Valproaattia saa määrätä tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi vain niissä tapauksissa, joissa muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.
- Lääkkeen määrääjien on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/hoitajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkäriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/hoitajille tarjotaan kattavasti tietoa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määräävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on pyrittävä vaihtamaan valproaatti vaihtoehtoiseen hoitoon ennen tytön aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

Raskaus on poissuljettava ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveystestien tuottajan vahvistamaa negatiivista raskaustestitulosta (raskaustesti plasmasta), jotta poissuljetaan tahaton käyttö raskauden aikana.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty valproaattia, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan. Näille potilaille on tarjottava kattavasti tietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava saamaan ehkäisyneuvontaa, jos he eivät vielä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää. Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin käyttäjästä riippumatonta muotoa, kuten kohdunsisäistä ehkäisintä tai implanttia) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, estemenetelmä mukaan lukien, on käytettävä. Ehkäisymenetelmää valittaessa on yksilöllinen tilanne arvioitava jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa ja hoitomyöntyvyys valittuihin menetelmiin. Vaikka hänellä ei olisikaan kuukautisia, hänen on noudatettava kaikkia neuvoja tehokkaasta ehkäisystä.

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkärin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisen riskien tarkistuslomakkeen avulla potilaan kanssa ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä **epilepsian hoitoon** käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään. Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Jos lääkettä **kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon** käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännyttävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoito on

keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Raskauden alkaessa

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. Valproaatin käyttö on vasta-aiheista epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole. Jos valproaattihoitoa käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoista hoitoa. Raskauden aikana äidin toonis-klooniset epileptiset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset (status epilepticus), joihin liittyy hapenpuute, voivat sisältää erityisen kuolemanriskin äidille ja syntymättömälle lapselle.

Jos raskaana olevalle naiselle on poikkeuksellisesti annettava valproaattia epilepsian hoitoon valproaatin raskaudenaikaisista tunnetuista riskeistä huolimatta ja vaihtoehtoisen hoidon huolellisen harkinnan jälkeen, on suositeltavaa:

- käyttää pienintä tehokasta annosta ja jakaa valproaatin vuorokausiannos useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa. Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääke muotoja parempi vaihtoehto suurten plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi.

Kaikki potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava äitiyspoliklinikalle erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten. Erityinen raskaudenaikainen seuranta on toteutettava mahdollisten hermostoputken kehityshäiriöiden tai muiden epämuodostumien esiintymisen havaitsemiseksi. Foolihappolisä ennen raskautta saattaa pienentää kaikissa raskauksissa esiintyvien hermostoputken kehityshäiriöiden riskiä. Saatavilla oleva näyttö ei kuitenkaan viittaa siihen, että foolihappo estäisi valproaattialtistuksesta johtuvia synnynnäisiä poikkeavuuksia tai epämuodostumia.

Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilas on tietoinen raskaudenaikaisen altistuksen riskeistä kehittyvälle lapselle ja että hän ymmärtää tehokkaan raskaudenehkäisyksen tärkeyden
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkärin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta
- valproaatti luovutetaan apteekista alkuperäispakkauksessa, jonka päällä on varoitus. Valproaatin ottamista pois pakkauksista on vältettävä. Tilanteissa, joissa tätä ei voida välttää, on mukaan annettava aina kopio pakkausselosteesta ja potilaskortti sekä ulkopakkaus, jos se on saatavilla.

¹Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

²Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

⁴Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360(16):1597–1605.

⁵Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

⁶Meador KJ, et al. 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.

⁷Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696–1703.

⁸Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.