

november 2018

Valproat: Nya användningsbegränsningar; implementering av graviditetspreventionsprogrammet.

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

Detta brev skickas i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea för att informera om **viktiga nya kontraindikationer, stärkta varningar och åtgärder för att förhindra exponering för valproat under graviditet.**

Sammanfattning

- **Valproat får inte ges till någon kvinna eller flicka som kan bli gravid, med undantag om andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.**
- **Barn som exponerats för valproat i livmodern har stor risk för allvarliga utvecklingsstörningar (hos upp till 30–40 % av de som exponerats) och medfödda missbildningar (hos cirka 10 % av de som exponerats).**
- **Vid graviditet och hos kvinnor som kan bli gravida gäller nya kontraindikationer:**
 - **Vid epilepsi**
 - **valproat är kontraindicerat under graviditet förutom då det inte finns någon lämplig alternativ behandling.**
 - **valproat är kontraindicerat hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (beskrivs nedan) är uppfyllda.**
 - **Vid bipolär sjukdom**
 - **valproat är kontraindicerat under graviditet**
 - **valproat är kontraindicerat hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (nedan beskrivet) är uppfyllda.**
- **För fertila kvinnor som för närvarande använder valproat kan behandlingen behöva omvärderas för att avgöra om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (beskrivet nedan) är uppfyllda.**

Viktiga delar i graviditetspreventionsprogrammet:

Förskrivaren måste försäkra sig om att:

- individuella förhållanden bör utvärderas i varje enskilt fall, involvera patienten i diskussionen, för att garantera hennes delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och de åtgärder som behövs göras för att minimera riskerna
- sannolikheten för att bli gravid utvärderas för alla kvinnliga patienter
- patienten har förstått och bekräftat risken för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som har exponerats för valproat i livmodern
- patienten förstår behovet av att genomföra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och under behandlingen, efter behov
- patienten ges råd om preventivmedel, och att patienten är kapabel att uppfylla behovet av att använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat
- patienten förstår behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen av en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolära sjukdomar
- patienten förstår behovet av att rådfråga sin läkare så snart hon planerar en graviditet för att säkerställa en tidig diskussion och byte till en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts
- patienten förstår behovet av att omedelbart kontakta sin läkare om hon blir gravid
- patienten har fått patientinformationsbroschyren
- en årlig riskgranskningsblankett har fyllts i vid mottagningen tillsammans med patienten och
- patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat

Dessa villkor gäller också kvinnor som inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte på goda grunder konstaterat att patienten i fråga inte kan bli gravid.

Mer detaljerade anvisningar om följande ämnen finns i bilagan till detta brev:

- användning av valproat hos flickor
- att utesluta graviditet innan behandlingen med valproat påbörjas
- användning av ett effektivt preventivmedel
- den årliga utvärderingen av en specialistläkare
- användningen av den årliga riskgranskningsblanketten (vid den inledande behandlingen och under behandlingen, minst årligen)
- vad som ska göras gällande behandlingen med valproat när en graviditet planeras och under graviditet
- speciella åtgärder som ska vidtas av apotekspersonal, som att lämna ut patientkort.

Produktinformationen för alla läkemedel som innehåller valproat uppdateras i enlighet med detta.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditet, så kommer det att finnas tillgängligt: ett patientkort, en patientinformationsbroschyr, en årlig riskgranskningsblankett samt en guide för läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal som är involverade i behandlingen av fertila kvinnor som behandlas med valproat. Dessa åtgärder är till för att informera hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter/vårdare om riskerna med valproat och användningsförhållandena.

En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat. En årlig riskgranskningsblankett måste användas av specialistläkarna vid den inledande behandlingen och under varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat som görs av specialistläkaren.

Bakgrundsinformation

År 2014 stärktes varningarna och begränsningarna gällande användningen av läkemedel som innehåller valproat hos kvinnor och flickor för att minimera risken för missbildningar och utvecklingsstörningar hos barn som exponeras för valproat i livmodern. EMA:s läkemedelssäkerhetsexperter, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) har nu bedömt att dessa åtgärder inte var tillräckligt effektiva för att öka medvetenheten och minska användningen av valproat på lämpligt sätt under graviditeten. PRAC fann att det är befogat att införa nya åtgärder.

Risk för utvecklingsstörningar

Valproat förknippas med en dosberoende risk för att barn föds med utvecklingsstörningar, antingen det tas ensamt eller i kombination med andra läkemedel. Data tyder på att risken för att barn föds med utvecklingsstörningar är större när valproat tas tillsammans med andra läkemedel vid epilepsi än när valproat tas ensamt.

- Risken för medfödda missbildningar är cirka 10 %, medan studier på förskolebarn som exponerats för valproat i livmodern, visar att upp till 30–40 % drabbas av förseningar i sin tidiga utveckling såsom att tala och/eller gå, ha lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter och minnesproblem.^{1,2,3,4,5}
- Intelligenskvoten (IQ) som uppmättes i en studie på 6-åriga barn, som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7-10 enheter lägre än hos de barn som exponerats för andra antiepileptika.⁶
- Tillgängliga data visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk för autismspektrumstörning (cirka 3 gånger högre) och autism (cirka 5 gånger högre) jämfört med den allmänna befolkningen.⁷
- Begränsade data tyder på att barn som exponerats för valproat i livmodern kan vara mer benägna att utveckla symtom på ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).⁸

Rapportering av misstänkta biverkningar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Fimea.

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

eller till innehavare av godkännande för försäljning:

- Absenor: Orion Abp Orion Pharma, tel 010 439 8250, fax 010 426 3739, pharmacovigilance@orionpharma.com
- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Norrskensgränden 1, 02100 Esbo eller pharmacovigilance.finland@sanofi.com, tel: 0201 200 368
- Orifiril/Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH (representat för innehavare av godkännande för försäljning: Biocodex Oy, läkemedelssäkerhetsenhet, Skogsjungfru gränden 8, 02130 Esbo, drugsafety@biocodex.fi, tel. 09 329 59100)
- Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, tel: 010 6133 415

Utbildningsmaterialen är tillgängliga

- Produktspecifikt riskhanteringsmaterial på Fimeas webbsida:
https://www.fimea.fi/web/sv/overvakning/sakerhetsovervakningen_av_lakemedel/produktspecifikt_riskhanteringsmaterial

- I Duodecims läkemedelsdatabas i Terveysportti

Dessutom:

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

- Efterbeställning av patientkort: tilaus@sanofi.com

När ni beställer tryckta material, ber vi er samtidigt estimera det årliga behovet av:

- den årliga riskgranskingsblanketten (finsk- och svenskspråkig)
- patientguiden (finsk- och svenskspråkig)
- patientkortet (finsk- och svenskspråkigt)

Ytterligare information

Orion Abp Orion Pharma, PB 65, 02101 Esbo. Växel 010 4261, www.orion.fi

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

Desitin Arzneimittel GmbH (representat för innehavare av godkännande för försäljning: Biocodex Oy, läkemedelssäkerhetsenhet, Skogsjungfrugränden 8, 02130 Esbo, drugsafety@biocodex.fi, tel. 09 329 59100)

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

Adressuppgifterna: Finlands Läkarförbundet

Med vänlig hälsning

Adresskälla: Finlands Läkarförbund

Bilaga

Ytterligare detaljer om graviditetspreventionsprogrammet

Följande information ska läsas i samband med villkoren i graviditetspreventionsprogrammet som beskrivs i brevet ovan.

Flickor

- Valproat får förskrivas till flickor eller kvinnor som kan bli gravida endast då det inte finns någon lämplig alternativ behandling.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor förstår behovet av att kontakta specialistläkaren när flickan som använder valproat har sin menstruationsdebut.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som har sin menstruationsdebut får fullständig information om riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som exponeras för valproat i livmodern.
- För patienter som har haft sin menstruationsdebut måste specialistläkaren ompröva behovet av behandling med valproat årligen och överväga alternativa behandlingar. Om valproat är den enda lämpliga behandlingen, bör behovet av att använda ett effektivt preventivmedel och alla andra villkor i graviditetspreventionsprogrammet diskuteras. Specialistläkaren bör eftersträva att byta till en alternativ behandling innan flickan når vuxen ålder.

Graviditetstest

Graviditet måste uteslutas innan behandling med valproat påbörjas. Behandling med valproat får inte inledas hos kvinnor, som kan bli gravida utan resultat från ett negativt graviditetstest (plasmagraviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

Preventivmedel

Fertila kvinnor som är ordinerade valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat. Dessa patienter måste få fullständig information om prevention av graviditet och bör hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte redan använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användaroberoende form, såsom en spiral eller ett implantat) bör användas eller två kompletterande preventivmetoder innefattande en barriärmetod. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall och vid val av antikonceptionsmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet till de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren bör minst årligen utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren bör med hjälp av den årliga riskgranskningsblanketten diskutera med patienten vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering och se till att patienten har förstått innehållet.

Graviditetsplanering

Om en kvinna som använder valproat **för epilepsi** planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi, ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts. Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

Om en kvinna som använder valproat **för bipolär sjukdom** planerar att bli gravid, ska en specialistläkare som har erfarenhet av behandling av bipolär sjukdom konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.

Vid graviditet

Valproat som behandling för bipolär sjukdom är kontraindicerad för användning under graviditet. Valproat som behandling för epilepsi är kontraindicerat under graviditet förutom då det inte finns någon lämplig alternativ behandling.

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att omvärdera behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Under graviditeten kan maternella tonisk-kloniska anfall och status epilepticus med hypoxi innebära en särskild risk för dödsfall hos modern och det ofödda barnet.

Om en gravid kvinna, trots de kända riskerna med valproat under graviditet och efter noggrant övervägande av alternativ behandling, i undantagsfall måste få valproat för epilepsi rekommenderas att:

- Använda den lägsta effektiva dosen och dela den dagliga dosen av valproat i flera små doser som ska tas under hela dagen. Användningen av en beredningsform med förlängd frisättning kan vara att föredra före andra beredningsformuleringar för att undvika hög maximal plasmakoncentration.

Alla patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare på mödravårdspolikliniken för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten. Specialiserad prenatal övervakning bör ske för att detektera eventuell förekomst av neuralrörsdefekter eller andra missbildningar. Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrörsdefekter som kan uppstå vid alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

Apotekspersonal måste se till att:

- patientkortet lämnas ut i samband med varje expediering av valproat och att patienterna förstår innehållet
- patienten är medveten om de risker som exponering för valproat under graviditeten medför för ett foster och att patienten förstår vikten av ett effektivt preventivmedel
- patienterna rekommenderas att inte avbryta behandlingen med valproat och omedelbart kontakta en specialistläkare vid planerad eller misstänkt graviditet
- expediera valproat i originalförpackningen med en yttre varning. Det bör undvikas att ta bort valproat ur förpackningen. I de situationer där detta inte kan undvikas, ska en kopia av bipacksedeln och patientkortet samt ytterförpackningen lämnas ut om den finns tillgängligt.

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.

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

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

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

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

⁶ Meador 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.

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

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