

Läkemedel som innehåller valproat: risk för onormala graviditetsutfall

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Detta brev översändes i samråd med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) för att informera om viktig ny information och förstärkta varningar avseende säkerheten av läkemedel som innehåller valproat (natriumvalproat, valproinsyra, seminatriumvalproat och valpromid) efter slutförande av en översyn som omfattar hela Europa.

Sammanfattning

- **Barn som exponerats för valproat i livmodern löper en stor risk att drabbas av allvarliga störningar i utvecklingen (hos upp till 30-40% av fallen) och/eller medfödda missbildningar (hos cirka 10% av fallen).**
- **Valproat ska inte förskrivas till flickor, fertila kvinnor eller gravida kvinnor, såvida inte andra behandlingsalternativ är otillräckliga, eller inte tolereras.**
- **Valproatbehandlingen måste inledas och övervakas av läkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom.**
- **Fördelarna med valproatbehandlingen ska noga vägas mot riskerna när valproat förskrivs för första gången, vid utvärdering av rutinbehandling, när en flicka når puberteten och när en kvinna planerar en graviditet eller blir gravid.**
- **Du måste försäkra dig om att alla kvinnliga patienter är informerade om och förstår:**
 - **riskerna som förknippas med valproat under graviditet**
 - **behovet av att använda effektiva preventivmedel**
 - **behovet av regelbunden utvärdering av behandlingen**
 - **behovet av att skyndsamt kontakta läkare om hon planerar en graviditet eller blir gravid**

Ytterligare information om säkerhetsproblem och rekommendationer

Risk för onormala graviditetsutfall

Valproat förknippas med en dosberoende risk för onormala graviditetsutfall, antingen det tas ensamt eller i kombination med andra läkemedel. Data tyder på att när valproat tas tillsammans med andra läkemedel vid epilepsi, så är risken för onormala graviditetsutfall större 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 som att tala och/eller gå, ha låg intellektuell förmåga, språksvårigheter och minnesproblem¹²³⁴⁵.
- 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 antiepileptika⁶.
- 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.
- Begränsade data tyder på att barn som exponerats för valproat i livmodern kan vara mer benägna att utveckla symtom på Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)⁷⁸⁹.

Med tanke på dessa risker ska valproat inte användas vid behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom under graviditet eller hos fertila kvinnor om det inte är absolut nödvändigt d.v.s. i situationer när andra läkemedel är otillräckliga eller inte tolereras.

Fördelarna med valproatbehandlingen ska noga vägas mot riskerna när valproat förskrivs för första gången, vid utvärdering av rutinbehandling, när en flicka når puberteten och när en kvinna planerar en graviditet eller blir gravid.

Om du beslutar att förskriva valproat till en fertil kvinna måste hon använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och bli fullständigt informerad om riskerna för det ofödda barnet om hon blir gravid under behandlingen med valproat.

Behandling under graviditet

Om en kvinna med epilepsi eller bipolär sjukdom som behandlas med valproat planerar en graviditet eller blir gravid ska alternativa behandlingar övervägas.

Om behandling med valproat fortsätter under graviditeten:

- Lägsta effektiva dos ska användas och den dagliga dosen ska delas upp i flera mindre doser att tas under hela dagen. Användning av en depotformulering kan vara att föredra framför andra läkemedelsformer.
- Initiera specialiserad prenatal övervakning för att följa utvecklingen hos fostret inklusive eventuell förekomst av neuralrörsdefekter och andra missbildningar.
- Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrörsdefekter gemensamma för alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

Produktinformationen kommer nu att uppdateras för att spegla vår nuvarande förståelse av tillgängliga data och för att göra informationen så tydlig som möjligt.

Utbildningsmaterial kommer att distribueras till hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter för att informera om riskerna som förknippas med valproat hos flickor, fertila kvinnor och gravida kvinnor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning och exponering i livmodern till Fimea:

www.fimea.fi

eller till innehavare av godkännande för försäljning:

- Deprakine: Sanofi Oy, Pharmacovigilance, Hoplaksvägen 24, 00350 Helsingfors eller drugsafety.finland@sanofi.com, tel: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Drug Safety, Orionvägen 1, 02101 Esbo tai drugsafety@orionpharma.com
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy (Marknadsförare i Finland), Avdelningen för läkemedelssäkerhet, Karaåkersvägen 6, FI-02611 ESBO eller drugsafety@algol.fi

Ytterligare information

För ytterligare information kontakta:

- Deprakine: Sanofi Oy, Medical Information, drugsafety.finland@sanofi.com, tel:0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Medicinska avdelningen, ML Kristiina Kuismanen, tel: 050 9664750
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Oy (Marknadsförare i Finland), Avdelningen för läkemedelssäkerhet, Karaåkersvägen 6, FI-02611 ESBO eller drugsafety@algol.fi, tel:09 50 991

Adresser: Cegedim Finland Oy

Referenser:

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, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(3):339-43.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008; 71(23):1923-4.
4. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12):2234-40.
5. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7):643-7.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; 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, Grønborg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16): 1696-703.
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(2): 308-15.
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246