

Datum 2018-09-07

Valproat: Nya användningsbegränsningar; implementering av graviditetspreventionsprogrammet.

Till hälso- och sjukvårdspersonal

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

Sammanfattning

- **Valproat ska inte användas av flickor och fertila kvinnor, såvida inte andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.**
- **Barn som exponerats för valproat i livmodern har stor risk för allvarliga utvecklingsstörningar (i upp till 30-40 % av fallen) och medfödda missbildningar (i cirka 10 % av fallen).**
- **Vid graviditet och hos fertila kvinnor gäller nya kontraindikationer:**
 - **Vid epilepsi**
 - **Valproat är kontraindicerat under graviditet såvida 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 vid 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 (nedan beskrivet) 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 graviditet utvärderas för alla kvinnliga patienter.
- Patienten har förstått och bekräftat risken med 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 vid graviditet.
- Patienten har fått patientinformationsbroschyren.
- Patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat (årlig riskbekräftelseblankett).

Dessa villkor gäller också kvinnor som inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte anser att det finns överväldigande skäl att ange att det inte finns någon risk för graviditet.

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

- användning av valproat hos flickor
- behovet av att utesluta graviditet innan behandlingen med valproat påbörjas
- användning av ett effektivt preventivmedel
- den årliga utvärderingen av en specialistläkare
- användningen av den årliga riskbekräftelseblanketten (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.

Det rekommenderas att gravida kvinnor som tar valproat är inskrivna i det nationella svenska registret för epilepsi (www.neuroreg.se).

Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditet, så kommer det att finnas tillgängligt: ett patientkort (på ytterförpackningen), en patientinformationsbroschyr, en årlig riskbekräftelseblankett samt en guide för förskrivare,

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/vårdgivare om riskerna med valproat och användningsförhållandena.

En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat. En årlig riskbeträffelsesblankett 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 av användningen av läkemedel som innehåller valproat hos kvinnor och flickor för att minimera risken för missbildningar och utvecklingsproblem hos spädbarn som exponeras för valproat i livmodern. EMA:s säkerhetsexperter, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) har nu granskat effekten av dessa åtgärder efter oron att åtgärderna inte var tillräckligt effektiva för att öka medvetenheten och minska användningen av valproat på lämpligt sätt under graviditeten. PRAC fann att dessa problem är välgrundade och har därför infört nya åtgärder.

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 risken för missbildningar 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

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Ytterligare information

Om du har några frågor eller behöver ytterligare information kontakta:

Ergenyl/Ergenyl Retard: Medicinsk information på Sanofi AB, tel. 08-634 5000 eller infoavd@sanofi.com.

Absenor/Absenor Depot: Medicinsk information på Orion Pharma AB, tel. 08-623 64 40 eller medinfo@orionpharma.com.

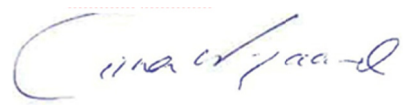
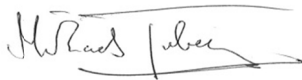
Orfiril/Orfiril long: Medicinsk information på Desitin Pharma AB, tel. 031- 202310 eller info@desitin.se

Med vänlig hälsning

Sanofi AB

Orion Pharma AB

Destin Pharma AB



Mattias Wieloch

Mikael Sörberg

Tina Nørgaard

Medical Head Sweden

Medicinsk Chef

M Sc, MPA

Sanofi AB

Orion Pharma AB

Managing Director

Destin Pharma AB



Bilaga

Ytterligare detaljer om graviditetspreventionsprogrammet

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

Flickor

- Valproat ska inte förskrivas till flickor eller fertila kvinnor, såvida 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. Alla ansträngningar bör göras av specialistläkaren för att byta till en alternativ behandling hos flickorna innan de når vuxen ålder.

Graviditetstest

Graviditet måste uteslutas innan behandling med valproat påbörjas. Behandling med valproat får inte inledas hos fertila kvinnor 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 en fullständig information om prevention av graviditet och bör hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte 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 diskutera den årliga riskbekräftelseblanketten, vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering och se till att patienten har förstått innehållet.

Graviditetsplanering

För indikationen epilepsi, om en kvinna 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.

För indikationen bipolär sjukdom, om en kvinna 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 såvida 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 med kunskaper om missbildningar 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.
- Betona säkerhetsinformationen, inklusive behovet 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. I vissa länder där dosdispensering av valproat sker bör detta undvikas. I de situationer där detta inte kan undvikas, ska en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterförpackningen lämnas ut om det finns tillgängligt.

1. Weston 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.