



Nye restriksjoner vedrørende bruk av ▼valproat; graviditetsforebyggende program skal introduseres.

Kommunikasjon til helsepersonell

25.10.2018

Til helsepersonell

Dette brevet sendes ut i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) og Statens legemiddelverk for å informere deg om **viktige nye kontraindikasjoner, sterkere advarsler og forholdsregler for å forhindre at gravide eksponeres for valproat.**

Sammendrag

- **Valproat skal ikke brukes av jenter eller fertile kvinner, med mindre de ikke tåler andre behandlinger eller disse er ineffektive.**
- **Barn som blir eksponert for valproat under svangerskapet har en høy risiko for alvorlige utviklingsforstyrrelser (i opptil 30–40 % av tilfellene) og medfødte misdannelser (i ca. 10 % av tilfellene).**
- **Nye kontraindikasjoner gjelder for kvinner som er gravide og fertile kvinner :**
 - **Ved epilepsi**
 - **Valproat er kontraindisert under graviditet, med mindre egnet alternativ behandling ikke finnes.**
 - **Valproat er kontraindisert for fertile kvinner, med mindre betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet (beskrevet nedenfor) er oppfylt.**
 - **Ved bipolar lidelse**
 - **Valproat er kontraindisert ved graviditet.**
 - **Valproat er kontraindisert for fertile kvinner, med mindre betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet (beskrevet nedenfor) er oppfylt.**

Side 1 av 7

- **For fertile kvinner som for øyeblikket bruker valproat, kan det være nødvendig å revurdere behandlingen for å avgjøre om betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet (beskrevet nedenfor) er oppfylt.**
- **Forskrivende lege må sikre at pasienten får utlevert skjemaet som informerer om risiko for fosterskade ved behandling med valproat og pasientveiledningen.**
- **Farmasøyten må sikre at pasientkortet følger med hver utlevering av valproat og at pasienten forstår innholdet, samt understreke sikkerhetsinformasjonen, inkludert behovet for effektiv prevensjon.**

Hovedelementer i det graviditetsforebyggende programmet:

Foreskrivende lege må sikre

- At individuelle omstendigheter vurderes i hvert enkelt tilfelle med pasienten involvert i diskusjonen, for å garantere at hun er engasjert. At behandlingsoalternativer blir diskutert og at pasienten forstår risikoen og hvilke tiltak som er nødvendige for å redusere risikonivået.
- At sannsynligheten for graviditet vurderes for alle kvinnelige pasienter.
- At pasienten har forstått risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert hvor stor denne risikoen er for barn som blir eksponert for valproat.
- At pasienten forstår behovet for å ta en graviditetstest før oppstart av behandlingen og under behandling, etter behov.
- At pasienten gis råd angående prevensjon, og at pasienten er i stand til å overholde kravet om å bruke effektiv prevensjon, uten avbrudd, under hele behandlingstiden med valproat.
- At pasienten forstår behovet for regelmessig (minst årlig) gjennomgang av behandlingen, utført av en spesialist med erfaring i behandlingen av epilepsi eller bipolar lidelse.
- At pasienten forstår behovet for å snakke med en lege så snart hun planlegger å bli gravid, slik at diskusjon og bytte til alternativ behandling kan gjøres i god tid før graviditet, og før prevensjon avsluttes.
- At pasienten forstår behovet for å kontakte lege så snart som mulig ved graviditet.
- At pasienten har fått pasientveiledningen.
- At pasienten har bekreftet at hun har forstått risikoen og de nødvendige sikkerhetsforanstaltningene forbundet med bruk av valproat.

Disse vilkårene gjelder også kvinner som ikke er seksuelt aktive, med mindre forskrivende lege mener at det er tungtveiende grunner som taler for at det ikke er risiko for graviditet.

Farmasøyten må passe på

- at pasientkortet følger med hver utlevering av valproat, og at pasientene forstår innholdet.
- å understreke sikkerhetsinformasjonen, inkludert behovet for effektiv prevensjon.
- at pasientene ikke anbefales å slutte å ta valproat, og at de umiddelbart tar kontakt med en spesialist hvis graviditet mistenkes eller planlegges.
- at valproat utleveres i originalemballasjen med en advarsel utenpå pakken. I land der det er Side 2 av 7 mulighet for at valproat tas ut av pakken på apoteket, bør utpakking unngås. I de situasjonene

der dette ikke kan unngås, bør pasienten alltid få en kopi av pakningsvedlegget, pasientkortet og pakningen, hvis tilgjengelig.

Mer detaljerte instruksjoner for de følgende emnene finnes i vedlegget som følger med dette brevet:

- bruk av valproat hos jenter
- behovet for å utelukke graviditet før oppstart av behandling med valproat
- bruken av effektiv prevensjon
- årlig spesialistvurdering av behandlingen
- bruken av skjema som informerer om risikoen for fosterskade (ved behandlingsstart og ved revurdering av behandlingen, minst én gang i året)
- hvordan behandlingen med valproat skal håndteres når graviditet planlegges og under graviditet
- hva apoteket trenger å gjøre, for eksempel fremskaffe et pasientkort

Produktinformasjonen for alle produkter som inneholder valproat, vil bli tilsvarende oppdatert.

Opplæringsmateriale

For å hjelpe helsepersonell og pasienter til å unngå at gravide eksponeres for valproat, vil et pasientkort, en pasientveiledning, et skjema som informerer om risikoen for fosterskade og en veiledning for forskrivende leger, farmasøyter og annet helsepersonell involvert i behandlingen av fertile kvinner med valproat, være tilgjengelig for å informere om farene ved valproat og vilkårene for bruk.

En pasientveiledning og et pasientkort skal gis til alle fertile kvinner som bruker valproat. Skjemaet som informerer om risikoen for fosterskade må brukes av spesialistene når behandlingen startes og ved hver årlig spesialistvurdering av behandlingen med valproat.

Materialet vil være tilgjengelig på Felleskatalogen.no og flere eksemplarer kan bestilles fra *firmakontaktinformasjon*.

Bakgrunnsinformasjon

I 2014 ble det innført strengere advarsler og restriksjoner for bruk av legemidler som inneholder valproat hos kvinner og jenter, for å redusere risikoen for misdannelser og utviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for valproat under svangerskapet. EMAs sikkerhetsekspert (the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) har nå sett nærmere på virkningen av disse tiltakene etter bekymringer om at de ikke har vært tilstrekkelig effektive i å øke bevisstheten om og redusere bruken av valproat under graviditet. PRAC konkluderte med at disse bekymringene var velbegrunnet og har derfor introdusert nye tiltak.

Risiko for fosterskader

Valproat er knyttet til en doseavhengig risiko for fosterskader, uansett om det tas for seg selv eller i kombinasjon med andre legemidler. Dataene angir at når valproat blir tatt for epilepsi sammen med andre legemidler, er risikoen for fosterskader større enn når valproat blir tatt alene.

- Risikoen for medfødte misdannelser er omtrent 10 %. Studier av barn i førskolealder eksponert for valproat i fosterstadiet, viser at opptil 30–40 % har forsinkelser i tidlig utvikling som tale og gang, de intellektuelle evnene er på et lavere nivå, og de har dårlige språkevner og hukommelsesproblemer. ^{i,ii,iii,iv,v}

- Intelligenskvotienten (IQ) målt i en studie av seks år gamle barn eksponert for valproat i fosterstadiet, var i snitt 7–10 poeng lavere enn hos barn eksponert for andre antiepileptika.^{vi}
- Tilgjengelige data viser at barn eksponert for valproat i fosterstadiet, har økt risiko for lidelser i autismspekteret (omtrent tre ganger større) og infantil autisme (omtrent fem ganger større) i forhold til den generelle studiepopulasjonen.^{vii}
- Begrensede data antyder at barn eksponert for valproat i fosterstadiet kan ha større sannsynlighet for å utvikle symptomer på hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD).^{viii}

Oppfordring til å rapportere bivirkninger

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til RELIS i sin helseregion. Meldeskjema finnes på www.relis.no/meldeskjema eller www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny informasjon så raskt som mulig.

Kontaktinformasjon for firmaet

Desitin Pharma AS, Niels Leuchs vei 99, 1359 Eiksmarka, www.desitin.no, firmapost@desitin.no
telefon nummer 67 15 92 30

Vedlegg

Mer informasjon om det graviditetsforebyggende programmet

Den følgende informasjonen skal leses sammen med vilkårene for det graviditetsforebyggende programmet som er beskrevet ovenfor.

Jenter

- Valproat skal ikke forskrives til jenter eller fertile kvinner, med mindre det ikke finnes egnede alternative behandlinger.
- Forskrivende leger må sørge for at foreldre/foresatte til jenter som bruker valproat, forstår nødvendigheten av å kontakte spesialisten så snart jenta får sin første menstruasjon.
- Forskrivende leger må sørge for at foreldre/foresatte til jenter som har hatt sin første menstruasjon, blir gitt utførlig informasjon om risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser hos barn som ble eksponert for valproat under graviditet, inkludert hvor stor risikoen er.
- For pasienter som har hatt sin første menstruasjon, må forskrivende spesialist revurdere behovet for behandling med valproat årlig og vurdere alternative behandlinger. Hvis valproat er den eneste egnede behandlingen, skal behovet for effektiv prevensjon og alle de andre vilkårene i prevensjonsprogrammet diskuteres. Spesialister bør tilstrebe å finne en alternativ behandling for jenter før de blir voksne.

Graviditetstest

Graviditet må utelukkes før behandling med valproat startes opp. Behandling med valproat må ikke igangsettes hos fertile kvinner uten at det foreligger en negativ graviditetstest (plasma-graviditetstest) som er bekreftet av helsepersonell, slik at utilsiktet bruk under graviditet kan utelukkes.

Prevensjon

Fertile kvinner som forskrives valproat, må bruke effektiv prevensjon uten avbrudd, i hele perioden de behandles med valproat. Disse pasientene må få utfyllende informasjon om svangerskapsforebygging og bør henvises til prevensjonsveiledning hvis de ikke bruker effektiv prevensjon. Minst ett sikkert prevensjonsmiddel (fortrinnsvis en brukeruavhengig type, f.eks. intrauterin enhet eller implantat) eller to prevensjonsmidler som supplerer hverandre, inkludert en barrieremetode, skal brukes. For å garantere at pasienten er innforstått med og vil overholde de valgte tiltakene, er det viktig å vurdere individuelle omstendigheter i hvert enkelt tilfelle og involvere pasienten i samtalen om valg av prevensjonsmiddel. Selv om hun har amenoré, må hun følge alle råd om effektiv prevensjon.

Årlig spesialistvurdering

Spesialisten skal minst én gang i året vurdere om valproat er den mest egnede behandlingen for pasienten. Spesialisten bør diskutere skjemaet som informerer om risikoen for fosterskade, både ved oppstart og ved hver årlige vurdering, og forsikre seg om at pasienten har forstått innholdet.

Side 5 av 7

Planlegging av graviditet

For indikasjonen epilepsi: Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, må en spesialist med erfaring i behandlingen av epilepsi, revurdere behandling med valproat og vurdere om det finnes alternative behandlinger. Alle muligheter må vurderes for å finne en alternativ behandling før unnfangelse skjer og før prevensjonen blir avbrutt. Hvis det ikke er mulig å bytte til annen behandling, må kvinnen få ytterligere rådgivning om risikoen valproat utgjør for fosteret, slik at hun kan ta en informert beslutning om å få barn eller ei.

For indikasjonen bipolar lidelse: Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, må en spesialist med erfaring i behandlingen av bipolar lidelse rådspørres. Behandlingen med valproat bør seponeres og om nødvendig, byttes til en alternativ behandling før unnfangelse skjer og før prevensjonen blir avbrutt.

I tilfelle graviditet

Valproat som behandling for bipolar lidelse, er kontraindisert ved bruk under graviditet. Valproat som behandling for epilepsi, er kontraindisert ved bruk under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ.

Hvis en kvinne som bruker valproat blir gravid, må hun straks henvises til en spesialist som kan revurdere behandlingen med valproat og vurdere alternative behandlingsmetoder. Hvis moren får toniske eller kloniske anfall eller status epilepticus med hypoksi under graviditet, medfører dette en særlig risiko for morens og det ufødte barnets liv.

Hvis en gravid kvinne under spesielle omstendigheter er nødt til å bruke valproat mot epilepsi – til tross for den kjente risikoen ved bruk av valproat i svangerskapet, og etter grundig vurdering av alternativ behandling – anbefales det å:

- bruke den laveste dosen som er effektiv, og dele den daglige dosen valproat opp i flere mindre doser som tas i løpet av hele dagen. Bruk av en formulering med langvarig frisetting (depotformulering) kan være bedre enn andre formuleringer for å unngå høye toppkonsentrasjoner i plasma.

Alle pasienter som bruker valproat i løpet av svangerskapet, og deres partnere, skal henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler for evaluering og rådgivning angående eksponeringen under svangerskapet. Spesialisert prenatal overvåkning må foretas for å oppdage mulige forekomster av nevrالرrørdefekt eller andre misdannelser. Bruk av folatsupplement før graviditet kan redusere risikoen for nevrالرrørdefekt, noe som kan oppstå i alle svangerskap. Så langt er det imidlertid ikke grunnlag for å si at det forebygger fosterskader eller misdannelser grunnet valproateksponering.

-
- i 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.
 - ii Bromley RL et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10): 2058–65.
 - iii Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643–647.
 - iv Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360(16): 1597–1605.
 - v Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13): 229–236.
 - vi 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 Mar; 12 (3): 244–52.
 - vii Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703.
 - viii 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.