



11. oktober 2018

Valproat: Nye restriktioner vedrørende brug; præventionsprogram skal opstartes.

Direkte sikkerhedsmeddelelse (DHPC) sendt ud til sundhedsprofessionelle

Kære sundhedspersonale

Dette brev fremsendes efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen for at informere dig om **vigtige nye kontraindikationer, skærpede advarsler og foranstaltninger, der skal forebygge valproateksposering under graviditet.**

Resumé

- **Valproat bør ikke anvendes af piger og fertile kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.**
- **Børn, der udsættes for valproat *in utero*, er i høj risiko for alvorlige udviklingsforstyrrelser (i op til 30-40 % af tilfældene) samt medfødte misdannelser (i cirka 10 % af tilfældene).**
- **For fertile kvinder samt under graviditet gælder følgende nye kontraindikationer:**
 - **Ved epilepsi**
 - **Valproat er kontraindiceret ved graviditet, med mindre der ikke findes en anden passende behandling.**
 - **Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder, med mindre betingelserne i præventionsprogrammet (beskrevet herunder) er opfyldt.**
 - **Ved bipolar lidelse**
 - **Valproat er kontraindiceret ved graviditet.**
 - **Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder, med mindre betingelserne i præventionsprogrammet (beskrevet herunder) er opfyldt.**
- **For fertile kvinder, der allerede anvender valproat, kan det være nødvendigt at reevaluere behandlingen for at afgøre, om betingelserne i præventionsprogrammet (beskrevet herunder) er opfyldt.**

Hovedelementer i præventionsprogrammet:

Den ordinerende læge skal sikre, at:

- Der skal tages hensyn til individuelle forhold og kvinden bør involveres i behandlingsplanen for at sikre hendes engagement. De terapeutiske muligheder skal drøftes for at sikre hendes forståelse af de nødvendige foranstaltninger og risici.
- Muligheden for graviditet skal vurderes hos alle kvindelige patienter.
- Patienten har forstået og anerkendt risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat *in utero*.
- Patienten forstår behovet for at teste for graviditet før behandlingsstart og under behandling efter behov.
- Patienten er vejledt om prævention og er i stand til at overholde retningslinjerne for at anvende effektiv prævention uden afbrydelse under hele behandlingstiden med valproat.
- Patienten forstår behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af behandlingen af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolare lidelser.
- Patienten forstår behovet for at konsultere sin læge, så snart hun planlægger graviditet for at sikre rettidig drøftelse og skift til anden behandling forud for befrugtning, og inden præventionen afbrydes.
- Patienten forstår behovet for straks at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet.
- Patienten har modtaget patientvejledningen.
- Patienten har kvitteret for, at hun har forstået de risici og nødvendige forholdsregler, der er forbundet med anvendelse af valproat (årlig risikoerklæringsblanket).

Disse betingelser gælder også for kvinder, der ikke er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge vurderer, at der er tungtvejende grunde der indikerer, at der ikke er nogen risiko for graviditet.

Mere detaljerede instruktioner vedrørende følgende emner gives i vedlagte bilag:

- Brug af valproat hos piger
- Behov for at graviditet udelukkes før behandlingsstart med valproat
- Brug af effektiv prævention
- Årlig behandlingsevaluering hos specialist
- Brug af risikoerklæringsblanket (ved behandlingsstart samt under behandlingsgennemgangen, mindst én gang årligt)
- Hvordan behandling med valproat håndteres når graviditet planlægges eller i tilfælde af graviditet
- Specifikke handlinger, der skal foretages af apotekspersonalet, såsom udlevering af patientkort

Produktinformationen for alle produkter indeholdende valproat vil blive opdateret i overensstemmelse hermed.

Uddannelsesmaterialer

For at hjælpe sundhedspersonale og patienter med at undgå eksponering for valproat under graviditet, er der udarbejdet et patientkort (der i første omgang udleveres separat og på et senere tidspunkt vil blive integreret i pakningen), en patientvejledning, en årlig risikoerklæringsblanket samt en vejledning for ordinerende læge, apotekspersonale og andet sundhedsfagligt personale der er involveret i behandlingen af fertile kvinder med valproat.

Disse materialer er til rådighed for at informere sundhedsprofessionelle og patienter/plejere vedrørende risiciene ved brug af valproat samt betingelserne for brug.

Alle fertile kvinder i behandling med valproat skal have udleveret en patientvejledning. En risikoerklæringsblanket skal benyttes af specialister ved behandlingsstart samt ved den årlige evaluering af behandlingen med valproat.

Baggrundsinformation

I 2014 blev advarslerne og restriktionerne for brug af valproat til kvinder og piger strammet for at minimere risikoen for medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser hos børn eksponeret for valproat i livmoderen. EMA's sikkerhedsekspert, The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), har nu evalueret effekten af disse stramninger, hvilke har været efterfulgt af nye bekymringer for at disse ikke har været tilstrækkeligt effektive i forhold til at øge opmærksomheden samt reducere brugen af valproat under graviditet efter de givne forholdsregler.

PRAC fandt disse bekymringer velbegrundede og har derfor introduceret nye foranstaltninger.

Risiko for medfødte misdannelser

Valproat er forbundet med en dosisafhængig risiko for medfødte misdannelser, både når det anvendes alene eller i kombination med andre lægemidler. Data tyder på, at risikoen for medfødte misdannelser er større, når valproat anvendes mod epilepsi i kombination med andre lægemidler, end når valproat anvendes alene.

- Risikoen for medfødte misdannelser er cirka 10 %. Studier af børn i førskolealderen, der har været eksponeret for valproat i livmoderen, viser at op mod 30-40 % har tidlige udviklingsforstyrrelser i forbindelse med at tale og gå samt lavere intellektuelle evner og problemer med sprog og hukommelse.^{1,2,3,4,5}
- Intelligenskvotienten (IQ) blev målt i et studie af 6-årige børn, der havde været eksponeret for valproat i livmoderen, og var i gennemsnit 7-10 points lavere end hos børn, der havde været udsat for andre antiepileptiske behandlinger.⁶
- Tilgængelige data viser, at børn, der har været eksponeret for valproat i livmoderen, har øget risiko for autismespektrumsforstyrrelser (ca. tredobbelt) og børneautisme (ca. femdobbelte).⁷
- Begrænsede data tyder på, at børn, der har været eksponeret for valproat i livmoderen, kan være mere tilbøjelige til at udvikle symptomer på ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder).⁸

Opfordring til indberetning

Alle formodede bivirkninger bør indberettes til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning.

Firmaernes kontaktoplysninger

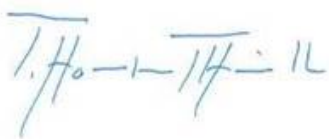
Hvis du har brug for yderligere information, er du velkommen til at kontakte:

Sanofi A/S, Lyngbyvej 2, 2100 København Ø, E-mail: ADR.DK@sanofi.com, tlf: 45 16 70 00 (vedr. Deprakine og Deprakine Retard)

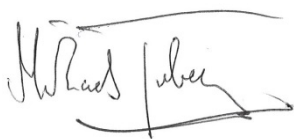
Orion Pharma, Ørestads Boulevard 73, 2300 København S, E-mail: Medinfo@orionpharma.com, tlf: 0046 8 623 64 40 (vedr. Delepsine og Delepsine Retard)

Desitin Pharma A/S, Havnegade 55, st. tv., 1058 København K, E-mail: desitin@desitin.dk, tlf: 33 73 00 73 (vedr. Orfiril, Orfiril Long og Orfiril Retard)

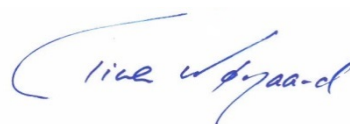
Med venlig hilsen



Tobias Horneman-Thielcke MD
Medicinsk Direktør
Sanofi A/S



Mikael Sörberg MD
Medicinsk Direktør
Orion Pharma A/S



Tina Nørgaard Cand Pharm,
MPA
Administrerende Direktør
Desitin Pharma A/S

Bilag

Yderligere detaljer om præventionsprogrammet

Følgende information bør læses i forbindelse med retningslinjerne for præventionsprogrammet, som er beskrevet i brevet ovenfor.

Piger:

- Valproat bør ikke ordineres til piger eller fertile kvinder, medmindre der ikke er nogen anden passende behandling.
- De ordinerende læger skal sikre, at forældre/plejere til piger forstår nødvendigheden af at kontakte en specialist ved menarche.
- Den ordinerende læge skal sikre, at forældre/plejere til piger ved pigens menarche får udførlig information om risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici for børn udsat for valproat *in utero*.
- Den ordinerende specialist skal årligt revurdere behovet for valproatbehandling hos patienter efter menarche og overveje andre behandlingsmuligheder. Hvis valproat er den eneste egnede behandling, bør behovet for at anvende effektiv prævention og alle andre forhold i forbindelse med præventionsprogrammet drøftes. Specialisten bør gøre alt for, at piger skiftes til anden behandling, inden de når voksenalderen.

Graviditetstest

Graviditet skal udelukkes før behandling med valproat påbegyndes. Behandling med valproat må ikke påbegyndes hos fertile kvinder før en negativ graviditetstest (plasma graviditetstest) er påvist og bekræftet af en sundhedsperson for at udelukke utilsigtet anvendelse under graviditet.

Prævention

Fertile kvinder, der har fået ordineret valproat, skal anvende effektiv prævention uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat. Disse patienter skal have udførlig information om graviditetsforebyggelse og bør henvises til præventionsrådgivning, hvis de ikke anvender effektiv prævention. Mindst én effektiv præventionsmetode (helst en brugeruafhængig form såsom spiral eller p-stav) eller to komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode, bør anvendes. Der bør tages hensyn til individuelle forhold når præventionsmetode vælges, og kvinden skal involveres i overvejelserne for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger. Selv hvis hun har amenorré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.

Årlig behandlingsevaluering hos specialist

Specialisten skal mindst en gang om året evaluere, om valproat er den bedst egnede behandling af patienten. Specialisten skal gennemgå den årlige risikoerklæringsblanket ved behandlingsstart og sikre, at patienten har forstået indholdet af denne.

Planlægning af graviditet

Ved indikationen epilepsi, hvor kvinden planlægger graviditet, skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere behandlingen med valproat og overveje andre behandlingsmuligheder. Før befrugtning, og inden præventionen afbrydes, skal alle bestræbelser på at skifte til en anden passende behandling gøres. Hvis et skift ikke er muligt, skal kvinden modtage yderligere rådgivning vedrørende valproats risici for det ufødte barn for at støtte hendes informerede beslutningstagning vedrørende familieplanlægning.

Ved indikationen bipolar lidelse, hvor kvinden planlægger graviditet, skal en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse, konsulteres. Behandlingen med valproat skal seponeres og om nødvendigt skiftes til en anden behandling før befrugtning og inden prævention afbrydes.

Ved graviditet

Valproat til behandling af bipolar lidelse er kontraindiceret ved graviditet. Valproat til behandling af epilepsi er kontraindiceret ved graviditet med mindre der ikke findes en anden passende behandling.

Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist for at revurdere behandlingen med valproat og overveje andre behandlingsmuligheder. Under graviditet kan toniske kloniske anfald og status epilepticus med hypoksi hos moderen indebære en særlig risiko for dødsfald hos moderen og det ufødte barn.

Hvis en gravid kvinde, på trods af de kendte risici ved anvendelse af valproat under graviditet, alligevel, grundet særlige omstændigheder, skal have ordineret valproat mod epilepsi anbefales det at:

- Anvende den laveste effektive dosis og opdele den daglige dosis af valproat i flere små doser, der skal indtages i løbet af dagen. Anvendelsen af en depotformulering kan være at foretrække, frem for andre formuleringer, for at undgå høje udsving i plasmakoncentrationer.

Alle patienter med valproateksponeret graviditet, og deres partnere, skal henvises til en speciallæge i gynækologi og obstetrik til evaluering og rådgivning af den eksponerede graviditet. Specialiseret prænatal overvågning bør finde sted for at detektere mulige forekomster af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser. Folattilskud før graviditeten kan reducere risikoen for neuralrørsdefekter, som kan opstå under alle graviditeter. Den tilgængelige evidens tyder dog ikke på, at dette forhindrer medfødte misdannelser, som følge af valproateksponering.

Apotekspersonalet skal sikre, at:

- Patientkortet udleveres med hver udlevering af valproat, og at patienterne forstår dets indhold.
- Patienten mindes om sikkerhedsforanstaltningerne, herunder behovet for effektiv prævention.
- Patienterne rådes til ikke at stoppe behandlingen med valproat og til straks at kontakte en specialist i tilfælde af planlagt eller formodet graviditet.

-
- 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.