



Oslo, 18. desember 2014

Legemidler relatert til valproat: risiko for unormale utfall av graviditet

Kjære helsepersonell,

Dette brevet sendes ut i samarbeid med det Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) og Statens legemiddelverk for å informere om viktig, ny informasjon og sterkere advarsler relatert til sikkerheten til legemidler relatert til valproat (natriumvalproat, valproinsyre, valproat seminatrium og valpromid), etter fullføring av en gjennomgang for hele Europa.

Sammendrag

- **Barn eksponert in utero for valproat har høy risiko for alvorlige utviklingsforstyrrelser (i inntil 30-40 % av tilfellene) og/eller medfødte misdannelser (i ca. 10 % av tilfellene).**
- **Valproat skal ikke foreskrives til jenter (barn og ungdom), kvinner i fertil alder eller gravide kvinner, med mindre annen behandling ikke har effekt eller ikke tolereres.**
- **Valproatbehandling skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av epilepsi eller bipolar lidelse.**
- **En grundig nytte/risiko-vurdering skal gjøres ved første gangs forskrivning av valproat, ved regelmessige behandlingsevalueringer, når en jente kommer i pubertet og når en kvinne planlegger graviditet eller blir gravid.**
- **Du må forsikre deg om at alle kvinnelige pasienter informeres om og forstår:**
 - **risiko forbundet med valproat under graviditet**
 - **behov for å bruke sikker prevensjon**
 - **behov for regelmessig behandlingsevaluering**
 - **behov for å ta kontakt raskt dersom hun planlegger graviditet eller blir gravid**



Ytterligere informasjon om sikkerhetsaspektet og anbefalingene

Risiko for unormale utfall av graviditet

Valproat er forbundet med en doseavhengig risiko for unormale utfall av graviditeter, både når det tas alene og i kombinasjon med andre legemidler. Data indikerer at når valproat tas mot epilepsi sammen med andre legemidler, er risikoen for unormale utfall av graviditeter større enn når valproat tas alene.

- Risikoen for medfødte misdannelser er ca. 10 %, mens studier med barn under skolepliktig alder eksponert in utero for valproat viser at inntil 30–40 % opplever forsinkelser i tidlig utvikling som å prate og/eller gå, har lavere intellektuell kompetanse, dårlig språkkompetanse og hukommelsesvansker^{1,2,3,4,5}.
- Intelligenskvotient (IQ) målt i en studie med 6 år gamle barn med valproateksponering in utero i anamnesen, var i gjennomsnitt 7-10 poeng lavere enn hos barn eksponert for andre antiepileptika⁶.
- Tilgjengelige data viser at barn eksponert for valproat in utero har økt risiko for autismespekterforstyrrelser (ca. tre ganger) og barneautisme (ca. fem ganger) sammenlignet med den generelle studiepopulasjonen
- Begrensede data indikerer at barn eksponert for valproat in utero kan være mer utsatte for å utvikle symptomer på hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD)^{7,8,9}.

Grunnet disse risikoene skal valproat til behandling av epilepsi eller bipolar lidelse ikke brukes under graviditet og hos kvinner i fertil alder, hvis ikke tvingende nødvendig, dvs. i situasjoner hvor annen behandling ikke har effekt eller ikke tolereres.

En grundig nytte/risiko-vurdering skal gjøres ved første gangs forskrivning av valproat, ved regelmessige behandlingsevalueringer, når en jente kommer i puberteten og når en kvinne planlegger graviditet eller blir gravid.

Dersom du velger å foreskrive valproat til en kvinne i fertil alder, må hun bruke sikker prevensjon under behandlingen og informeres om risikoen for det ufødte barnet dersom hun blir gravid under behandling med valproat.

Behandling under graviditet

Dersom en kvinne med epilepsi eller bipolar lidelse som behandles med valproat planlegger graviditet eller blir gravid, skal alternative behandlinger vurderes.

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, Grønberg 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 6 years. *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



Dersom valproatbehandling fortsettes under graviditeten:

- Det anbefales å bruke laveste effektive dose og fordele døgndosen på flere små doser som tas i løpet av dagen. Bruk av en depotformulering kan være å foretrekke fremfor andre behandlingsformer
- Iverksett spesialisert prenatal overvåking for å overvåke det ufødte barnets utvikling, inkludert mulig forekomst av nevrالرørsskade og andre misdannelser.
- Folattilskudd før svangerskapet kan redusere risikoen for nevrالرørsskade som er vanlig ved alle svangerskap. Tilgjengelige data indikerer imidlertid ikke at det forebygger fødselsskader eller misdannelser forårsaket av valproateksponering.

Produktinformasjonen vil nå bli oppdatert for å gjenspeile vår forståelse av tilgjengelige funn og for å gjøre informasjonen så klar som mulig.

Opplæringsmateriell vil bli tilgjengelig for helsepersonell og pasienter for å informere om risikoen forbundet med valproat hos jenter, kvinner i fertil alder og gravide kvinner.

Rapportering av bivirkninger

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller www.relis.no/meldeskjema.

Firmaets kontaktpunkt

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

Vedlegg

Relevante deler av produktinformasjonen som er oppdatert

Med vennlig hilsen,

Desitin Pharma AS

Alexander A. Berg

General Manager

