



12. december 2014

Lægemidler med valproat: risiko for medfødte misdannelser

Kære sundhedsperson

Dette brev udsendes efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen for at fortælle om vigtig ny information og skærpede advarsler vedrørende sikkerheden af lægemidler, der indeholder valproat (natriumvalproat, valproinsyre, valproat seminatrium og valpromid). Den nye viden er fundet efter gennemgang på europæisk niveau.

Sammendrag

- Børn, som eksponeres for valproat *in utero*, har høj risiko for at få alvorlige udviklingsforstyrrelser (op til 30-40 % af børnene) og/eller medfødte misdannelser (cirka 10 % af børnene).
- Valproat bør ikke ordineres til piger (hverken børn eller teenagere), kvinder i den fødedygtige alder eller gravide kvinder medmindre anden behandling er ineffektiv eller ikke tåles.
- Behandling med valproat skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring med epilepsi eller bipolar lidelse.
- Fordele og risici ved behandling med valproat skal omhyggeligt overvejes, både når valproat ordineres første gang, ved rutinemæssige undersøgelser, når en pige kommer i puberteten og når en kvinde planlægger at blive gravid eller bliver gravid.
- Du skal sikre dig, at alle kvindelige patienter er informeret om og forstår:
 - **risikoen ved at bruge af valproat under graviditet;**
 - **nødvendigheden af at bruge effektiv prævention;**
 - **nødvendigheden af, at behandlingen regelmæssigt revurderes;**
 - **nødvendigheden af hurtigt at søge læge, hvis hun planlægger at blive gravid eller bliver gravid.**

Yderligere information vedrørende sikkerhed og anbefalinger

Risiko for medfødte misdannelser og alvorlige udviklingsforstyrrelser

Valproat-behandling er associeret med en dosisafhængig risiko for medfødte misdannelser, både når det tages alene og i kombination med andre lægemidler. Data tyder på, at når valproat anvendes mod epilepsi samtidig med andre lægemidler, er risikoen for medfødte misdannelser større, end når valproat bruges alene.

- Risikoen for medfødte misdannelser er cirka 10 %, hvis moderen har brugt valproat under graviditeten. Desuden har undersøgelser af førskolebørn, som havde været eksponeret for valproat *in utero* vist, at op til 30-40 % oplevede forsinkelser i deres tidlige udvikling såsom tale og/eller gangfærdigheder, nedsatte intellektuelle evner og sprogfærdigheder, samt hukommelsesproblemer^{1,2,3,4,5}.
- Hos 6-årige børn, der havde været eksponeret for valproat *in utero*, blev intelligenskvotient (IQ) i en undersøgelse målt til gennemsnitlig 7-10 point lavere end børn, der havde været eksponeret for andre antiepileptika⁶.
- Børn eksponeret for valproat *in utero* har øget risiko for at udvikle Autisme Spektrum Forstyrrelser (cirka trefold forøget risiko) og børneautisme (cirka femfold forøget risiko) sammenlignet med den samlede studiepopulation.
- Begrænsede data tyder på, at børn eksponeret for valproat *in utero* kan have større risiko for at udvikle symptomer på ADHD^{7,8,9}.
- På grund af disse risici bør valproat ikke anvendes til behandling af epilepsi eller bipolar lidelse under graviditet, og kun til kvinder i den fødedygtige alder, hvis det er strengt nødvendigt. Dette kan fx være i situationer, hvor anden behandling er ineffektiv eller ikke tåles.

Fordele og risici ved behandling med valproat skal omhyggeligt overvejes, både når valproat ordineres første gang, ved rutinemæssige undersøgelser, når en pige kommer i puberteten og når en kvinde planlægger at blive gravid eller bliver gravid.

Hvis du beslutter at ordinere valproat til en kvinde i den fødedygtige alder, skal hun bruge effektiv prævention under behandlingen og være informeret om risici for det ufødte barn, hvis hun bliver gravid under behandlingen.

Behandling under graviditet

Hvis en kvinde med epilepsi eller bipolar lidelse, som er i behandling med valproat, planlægger at blive gravid eller bliver gravid bør alternativ behandling overvejes.

Hvis behandlingen med valproat fortsættes under graviditet skal man tage følgende forholdsregler:

- Den laveste effektive dosis skal anvendes, og den daglige dosis skal opdeles i flere små doser, der tages i løbet af dagen. Anvendelse af depotformuleringer kan være en fordel.
- Påbegynd specialiseret prænatal overvågning for at overvåge udviklingen af fosteret, herunder mulig forekomst af neuralrørsdefekter og andre misdannelser.
- Tilskud af folat før graviditeten kan mindske risikoen for neuralrørsdefekter, ligesom for alle andre graviditeter. Tilgængelige data tyder dog ikke på, at det forhindrer fosterskader eller misdannelser forårsaget af valproat-eksponering.

Produktresuméet vil nu blive opdateret, så det afspejler vores nuværende forståelse af de kendte data, og for at gøre informationen så klar som mulig. Se bilag 1 for ny ordlyd i produktresuméet.

Der vil blive udarbejdet undervisningsmateriale for sundhedspersoner og patienter, for at informere om risikoen associeret med valproat til piger (både børn og teenagere), kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder.

Opfordring til indberetning

Alle formodede bivirkninger bør indberettes til:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk
Telefon: 44 88 97 57

Firmaernes kontaktoplysninger

Hvis du har brug for yderligere information, er du velkommen til at kontakte:
sanofi-aventis Denmark A/S, tlf: 45 16 70 00 (vedr. Deprakine og Deprakine Retard)
Orion Pharma, tlf: 0046 8 623 64 40 (vedr. Delepsine og Delepsine Retard)
Desitin Pharma A/S, tlf: 33 73 00 73 (vedr. Orfiril, Orfiril Long og Orfiril Retard)

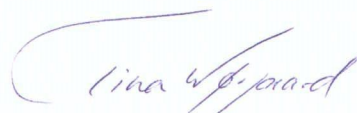
Med venlig hilsen



Malene Kelstrup MD
Medicinsk Direktør
sanofi-aventis Denmark A/S



Mikael Sörberg MD
Medicinsk Direktør
Orion Pharma A/S



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

-
- 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

Bilag 1

Det eksisterende produktresumé vil blive opdateret for at inkludere følgende ordlyd

PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

[...]

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Piger, både børn og unge, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder

Behandling med <Særnavn> skal initieres og superviseres af en specialist med erfaring i behandling af <epilepsi> <eller> <bipolar lidelse>. Behandling bør kun initieres, hvis andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres (se pkt. 4.4 og 4.6), og fordele og risici skal revurderes nøje ved regelmæssige vurderinger af behandlingen. <Særnavn> bør fortrinsvist udskrives som monoterapi og i den laveste effektive dosis, og hvis muligt som depotformulering for at undgå høje maksimalkoncentrationer (*peaks*). Den daglige dosis bør fordeles på mindst to enkeltdoser.

[...]

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Piger, både børn og unge/Kvinder i den fødedygtige alder/Graviditet:

<Særnavn> bør ikke anvendes til små piger, piger i teenagealderen, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres pga. det høje teratogene potentiale og risiko for udviklingsforstyrrelser hos spædbørn, der har været eksponeret for valproat *in utero*. Fordele og risici bør revurderes nøje ved regelmæssige vurderinger af behandlingen, ved pubertet og øjeblikkeligt, når en kvinde i den fødedygtige alder, der er i behandling med <særnavn>, planlægger at blive gravid, eller hvis hun bliver gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandlingen og skal informeres om de risici, der er forbundet med brug af <særnavn> under graviditet (se pkt. 4.6).

Den ordinerende læge skal sikre, at patienten er forsynet med omfattende oplysninger om risici og med relevant materiale, såsom en patientinformationsbrochure, for at støtte hendes forståelse af risici.

Den ordinerende læge skal især sikre, at patienten forstår:

- Arten og omfanget af risici ved eksponering under graviditet, især de teratogene risici og risikoen for udviklingsmæssige forstyrrelser.

- Nødvendigheden af at bruge effektiv prævention.
- Nødvendigheden af regelmæssig gennemgang af behandlingen.
- Nødvendigheden af øjeblikkeligt at konsultere sin læge, hvis hun planlægger at blive gravid eller har mistanke om, at hun er gravid.

Hos kvinder, der planlægger at blive gravide, bør det tilstræbes at skifte til alternativ behandling forud for undfangelse, hvis det er muligt (se pkt. 4.6).

[Nedenstående sætning skal indsættes, når markedsføringstilladelsen omfatter indikationerne epilepsi og/eller bipolar lidelse]

Behandling med valproat bør kun fortsættes efter en revurdering af patientens fordele og risici ved valproatbehandling. Denne vurdering skal foretages af en læge med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse.

[...]

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

<Særnavn> bør ikke anvendes af piger, både børn og unge, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandlingen. Hos kvinder, der planlægger at blive gravide, bør skift til alternativ behandling tilstræbes forud for undfangelsen, hvis det er muligt.

Eksponeringsrisiko relateret til valproat under graviditet

Både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi er forbundet med risiko for medfødte misdannelser. Tilgængelige data tyder på, at antiepileptisk polyterapi, herunder polyterapi med valproat, er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end valproat-monoterapi.

Medfødte misdannelser

Data fra en meta-analyse (der inkluderede register- og kohortestudier) viste, at 10,73 % af de børn, der blev født af kvinder med epilepsi, der havde været i behandling med valproat-monoterapi under graviditeten, havde medfødte misdannelser (95 % CI: 8,16-13,29). Dette er en højere risiko for alvorlige misdannelser end i den almindelige befolkning, hvor risikoen er ca. 2-3 %. Risikoen er dosisafhængig, men der kan ikke fastsættes en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko.

Tilgængelige data viser en øget forekomst af mindre og større misdannelser. De hyppigste typer misdannelser inkluderer neuralrørsdefekter, dysmorft ansigt, læbespalte og ganespalte, kraniostenose, kardiale, renale og urogenitale defekter, defekte lemmer (herunder bilateral aplasi af radius) og multiple anomalier i forskellige organsystemer.

Udviklingsforstyrrelser

Data har vist at eksponering for valproat *in utero* kan have negative virkninger på den mentale og fysiske udvikling hos de eksponerede børn. Risikoen synes at være dosisafhængig, men en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko, kan ikke fastsættes på baggrund af de tilgængelige data. Den nøjagtige gestationale risikoperiode for disse effekter er usikker, og muligheden for risiko under hele graviditeten kan ikke udelukkes.

Studier hos førskolebørn, som var blevet eksponeret for valproat in utero, viser, at op til 30-40 % oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling, såsom senere tale og gang, lavere intellektuelle evner, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.

Intelligenskvotient (IQ) målt hos skolebørn (6 år gamle), som var blevet eksponeret for valproat in utero, var gennemsnitlig 7-10 point lavere end hos børn, der havde været eksponeret for andre antiepileptika. Selvom forstyrrende faktorer ikke kan udelukkes, er der evidens for, at hos børn, som har været eksponeret for valproat, kan risikoen for nedsat intelligens være uafhængig af moderens IQ.

Der er begrænsede data for langtidsvirkninger.

Tilgængelige data viser, at børn eksponeret for valproat in utero, har en øget risiko for autisme spektrum forstyrrelser (cirka tredobbelt) og børneautisme (cirka femdobbel) sammenlignet med den generelle studiepopulation.

Begrænsede data tyder på, at børn eksponeret for valproat in utero, kan have større risiko for at udvikle symptomer på forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD).

Piger, både børn og unge, og kvinder i den fødedygtige alder (se ovenstående og pkt. 4.4)

Hvis en kvinde planlægger at blive gravid

- Under graviditet kan tonisk kloniske anfald og status epilepticus med hypoxi hos moderen udgøre en særlig risiko for dødsfald for moderen og det ufødte barn.
- Valproatbehandling skal revurderes hos kvinder, der planlægger at blive gravide, eller som er gravide
- Hos kvinder, der planlægger at blive gravide, bør det tilstræbes at skifte til alternativ behandling forud for undfangelse, hvis det er muligt.

Valproat bør ikke seponeres uden en revurdering af patientens fordele og risici ved behandlingen. Denne vurdering skal foretages af en læge med erfaring i behandling af <epilepsi> <eller> <bipolar lidelse>. Hvis behandlingen med valproat fortsættes under graviditeten efter en omhyggelig vurdering af risici og fordele, anbefales det, at:

- Brug den laveste effektive dosis og opdele den daglige dosis valproat i flere små doser, der tages i løbet af dagen. For at undgå høje maksimalkoncentrationer (*peaks*) kan anvendelse af en depotformulering være at foretrække frem for andre formuleringer.
- Folattilsud før graviditet kan mindske risikoen for neuralrørsdefekter for alle graviditeter. Den tilgængelige dokumentation antyder dog ikke, at det forhindrer fosterskader eller misdannelser på grund af valproateksponering.
- Indlede specialiseret prænatal monitorering for at påvise mulig forekomst af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser.

Risiko hos den nyfødte

- Hæmoragisk syndrom er blevet rapporteret meget sjældent hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat under graviditeten. Dette hæmoragiske syndrom er relateret til trombocytopeni, hypofibrinogenæmi og/eller fald i andre koagulationsfaktorer. Afibrinogenæmi er også blevet rapporteret og kan være dødelig. Dette syndrom skal imidlertid skelnes fra det fald i vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, der induceres af phenobarbital og enzymatiske induktorer. Derfor bør trombocytallet, fibrinogenniveauet i plasma, koagulationstest og koagulationsfaktorer undersøges hos nyfødte.
- Tilfælde af hypoglykæmi er rapporteret hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i tredje trimester af graviditeten.
- Tilfælde af hypothyroidisme er rapporteret hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat under graviditeten.
- Seponeringssyndrom (specielt agitation, irritabilitet, hyper-pirrelighed, anspændthed, hyperkinesi, tonicitetsforstyrrelser, tremor, kramper og spiseforestyrrelser) kan forekomme hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i sidste trimester af graviditeten.

Amning

Valproat udskilles i human mælk med en koncentration mellem 1 % og 10 % af moderens serumniveau. Der er set hæmatologiske forstyrrelser hos nyfødte/spædbørn ammet af mødre, der har været i behandling (se pkt. 4.8).

Det skal besluttes enten at stoppe amningen eller at seponere/undgå behandling med <særnavn>, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Amenorrhé, polycystiske ovarier og øget testosteronniveau er rapporteret hos kvinder, der tager valproat (se pkt. 4.8). Valproat kan også svække fertiliteten hos mænd (se pkt. 4.8). Enkeltrapporter viser, at fertilitetsdysfunktioner er reversible efter seponering af behandlingen.

[...]

4.8 Bivirkninger

Medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

[...]

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

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

[...]