

Valproaatti: Uudet käyttöä koskevat rajoitukset; raskaudenehkäisyohjelman käyttöönotto

Kirje terveydenhuollon ammattilaisille

Ruotsinkielinen kirje on saatavilla Fimean kotisivuilla

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

En svenskspråkig version av brevet finns tillgänglig på Fimeas webbsida

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämän kirjeen lähettämisestä on sovittu yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa ja siinä kerrotaan **tärkeistä uusista vasta-aiheista, vahvistetuista varoituksista ja toimenpiteistä valproaatin raskaudenaikaisen altistuksen välttämiseksi.**

Yhteenveto

- **Valproaattia ei saa käyttää tytöillä tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.**
- **Kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suuri riski saada vakavia kehityshäiriöitä (jopa 30–40 % altistuneista) ja synnyntäisiä epämuodostumia (noin 10 % altistuneista).**
- **Uudet vasta-aiheet raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi:**
 - **Epilepsian hoito**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot (kuvattu jäljempänä) täyttyvät.**
 - **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana**
 - **valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot (kuvattu jäljempänä) täyttyvät.**
- **Niiden naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tämänhetkiset valproaattihoidot voi olla tarpeellista arvioida uudelleen, jotta voidaan päättää täyttyvätkö raskaudenehkäisyohjelman ehdot (kuvattu jäljempänä).**

Raskaudenehkäisyohjelman pääkohdat:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että:

- yksilöllinen tilanne arvioidaan jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa, keskustellaan hoitovaihtoehdoista ja varmistetaan, että hän ymmärtää riskit ja tarvittavat toimenpiteet riskien minimoimiseksi
- raskaaksi tulemisen mahdollisuus arvioidaan kaikilta naispotilailta
- potilas on ymmärtänyt ja tiedostaa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskit mukaan lukien näiden riskien suuruuden kohdussa valproaatille altistuneille lapsille
- potilas ymmärtää ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana tehtävien raskaustestien tarpeen
- potilasta neuvotaan raskauden ehkäisyssä ja että potilas kykenee käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan
- potilas ymmärtää, että epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tarpeellista tehdä hoitoarvio säännöllisesti (vähintään vuosittain)
- potilas ymmärtää tarpeen kääntyä lääkärin puoleen heti, kun hän suunnittelee raskautta, jotta varmistetaan oikea-aikainen keskustelu ja siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen raskauden ehkäisyn keskeyttämistä
- potilas ymmärtää kääntyä välittömästi lääkärin puoleen, jos hän tulee raskaaksi
- potilas on saanut potilasoppaan
- vuosittainen riskien tarkistuslomake on täytetty yhdessä potilaan kanssa vastaanotolla ja
- potilas on ilmaissut ymmärtäneensä valproaatin käyttöön liittyvät riskit ja tarvittavat varotoimet

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät tällä hetkellä ole seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkkeen määrääjä perustellusti totea, että ko. potilas ei voi tulla raskaaksi.

Tämän kirjeen liitteessä on lisäohjeita seuraavista aiheista:

- valproaatin käyttö tytöille
- raskauden poissulkeminen ennen valproaattihoidon aloittamista
- tehokkaan raskauden ehkäisyn käyttö
- erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio
- vuosittaisen riskien tarkistuslomakkeen käyttö (hoidon alussa ja vähintään vuosittain hoitoarvion aikana)
- mitä tehdä valproaattihoidolle, kun suunnitellaan raskautta ja raskauden aikana
- apteekkihenkilökunnan tekemät toimet, kuten potilaskortin toimittaminen.

Kaikkien valproaattia sisältävien valmisteiden valmistetiedot päivitetään vastaavasti.

Koulutusmateriaalit

Tukeakseen terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita välttämään raskauden aikaista valproaattialtistusta, potilaskortti, potilasopas, vuosittainen riskien tarkistuslomake ja terveydenhuollon ammattilaisten opas ovat saatavilla valproaattia määrääville lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat niiden valproaattia käyttävien naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi. Näiden materiaalien tarkoitus on jakaa tietoa valproaattihoidon riskeistä ja valproaatin käytön ehdoista terveydenhuollon ammattilaisille, potilaille ja heidän huoltajilleen.

Potilasopas ja potilaskortti on annettava kaikille valproaattia käyttäville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Erikoislääkäreiden on käytettävä vuosittaista riskien tarkistuslomaketta, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

Taustatietoa

Vuonna 2014 vahvistettiin valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä naisille ja tytöille koskevia varoituksia ja rajoituksia valproaatille kohdussa altistuneiden lasten epämuodostumien ja kehityshäiriöiden riskien minimoimiseksi. EMA:n lääketurvallisuusasiantuntijat Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteassa (PRAC) on nyt arvioinut, että nämä toimenpiteet eivät olleet riittävän tehokkaita lisäämään tietoisuutta ja vähentämään tarkoituksenmukaisesti valproaatin raskaudenaikaista käyttöä. PRAC katsoi, että on perusteltua esittää uusia toimenpiteitä.

Kehityshäiriöiden riskistä

Valproaatin käyttöön sekä monoterapiana että yhdistelmäterapiassa liittyy annoksesta riippuva riski syntyvien lasten kehityshäiriöille. Saatavilla oleva tutkimustieto viittaa siihen, että valproaatin käyttöön yhdistelmähoitona epilepsian hoidossa liittyy suurempi riski syntyvien lasten kehityshäiriöille kuin valproaattiin monoterapiana.

- Synnynnäisten epämuodostumien riski on noin 10 %, kun taas esikouluikäisille, kohdussa valproaatille altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaisessa kehityksessä, kuten viivästynyt puhumisen ja kävelemisen alkaminen ja heillä on alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot ja muistiongelmia.^{1,2,3,4,5}
- 6-vuotiailta kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyydosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille.⁶
- Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmassa riskissä saada autismikirjon häiriöitä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuusajan autismiin (noin viisinkertainen riski) verrattuna taustaväestöön.⁷
- Rajallinen tutkimustieto viittaa siihen, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset saattavat olla alttiimpia tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) oireiden kehittymiselle.⁸

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–riski-tasapainon jatkuvan seurannan. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista Fimeaan:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

tai myyntiluvan haltijalle:

- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, puh 010 439 8250, fax 010 426 3739, pharmacovigilance@orionpharma.com
- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Revontulenkujat 1, 02100 Espoo tai pharmacovigilance.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Orfiril, Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH (myyntiluvan haltijan edustaja Suomessa: Biocodex Oy, lääketurvayksikkö, Metsänneidonkuja 8, 02130 Espoo, drugsafety@biocodex.fi, puh. 09 329 59100)
- Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, puh: 010 6133 415

Koulutusmateriaalit ovat saatavilla

- Tuotekohtainen riskienminimointimateriaali Fimean verkkosivuilla:
https://www.fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen_koulutusmateriaali
- Terveystieteiden Duodecim Lääketietokannassa

lisäksi:

- *Absenor*: www.aesculapius.fi ja www.galenos.fi
- *Deprakine*: www.sanofi.fi; lisätilaukset tilaus@sanofi.com
- *Orfiril/Orfiril Long*: lisätilaukset drugsafety@biocodex.fi
- Potilaskorttien lisätilaukset: tilaus@sanofi.com

Kun tilaatte painettuja materiaaleja, pyydämme samalla arvioimaan, kuinka paljon tarvitsette vuoden aikana:

- vuosittaisia riskien tarkistuslomakkeita (suomenkielinen/ruotsinkielinen)
- potilasoppaita (suomenkielinen/ruotsinkielinen)
- potilaskortteja (suomenkielinen/ruotsinkielinen)

Yhteystiedot:

Orion Oyj Orion Pharma, PL 65, 02101 Espoo. Vaihde 010 4261, www.orion.fi

Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368

Desitin Arzneimittel GmbH (myyntiluvan haltijan edustaja Suomessa: Biocodex Oy, lääketurvayksikkö, Metsänneidonkuja 8, 02130 Espoo, drugsafety@biocodex.fi, puh. 09 329 59100)

Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, puh: 010 6133 415

Parhain terveisin

Osoitetiedot: Suomen Lääkäriliitto

Liite

Lisätietoja raskaudenehkäisyohjelmasta

Seuraava tieto on luettava yhdessä raskaudenehkäisyohjelman ehtojen kanssa, jotka on kuvattu edellä kirjeessä.

Tytöt

- Valproaattia saa määrätä tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi vain niissä tapauksissa, joissa muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.
- Lääkkeen määrääjien on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/hoitajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkäriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/hoitajille tarjotaan kattavasti tietoa synnyttäneiden epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määräävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on pyrittävä vaihtamaan valproaatti vaihtoehtoiseen hoitoon ennen tytön aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

Raskaus on poissuljettava ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveystestien tuottajan vahvistamaa negatiivista raskaustestitulosta (raskaustesti plasmasta), jotta poissuljetaan tahaton käyttö raskauden aikana.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty valproaattia, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan. Näille potilaille on tarjottava kattavasti tietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava saamaan ehkäisyneuvontaa, jos he eivät vielä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää. Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin käyttäjästä riippumatonta muotoa, kuten kohdunsisäistä ehkäisintä tai implanttia) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, estemenetelmä mukaan lukien, on käytettävä. Ehkäisymenetelmää valittaessa on yksilöllinen tilanne arvioitava jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa ja hoitomyöntyvyys valittuihin menetelmiin. Vaikka hänellä ei olisikaan kuukautisia, hänen on noudatettava kaikkia neuvoja tehokkaasta ehkäisystä.

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkärin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisen riskien tarkistuslomakkeen avulla potilaan kanssa ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä **epilepsian hoitoon** käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään. Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Jos lääkettä **kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon** käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännyttävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoito on

keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Raskauden alkaessa

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. Valproaatin käyttö on vasta-aiheista epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole. Jos valproaattihoitoa käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoista hoitoa. Raskauden aikana äidin toonis-klooniset epileptiset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset (status epilepticus), joihin liittyy hapenpuute, voivat sisältää erityisen kuolemanriskin äidille ja syntymättömälle lapselle.

Jos raskaana olevalle naiselle on poikkeuksellisesti annettava valproaattia epilepsian hoitoon valproaatin raskaudenaikaisista tunnetuista riskeistä huolimatta ja vaihtoehtoisen hoidon huolellisen harkinnan jälkeen, on suositeltavaa:

- käyttää pienintä tehokasta annosta ja jakaa valproaatin vuorokausiannos useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa. Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääke muotoja parempi vaihtoehto suurten plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi.

Kaikki potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatile raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava äitiyspoliklinikalle erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten. Erityinen raskaudenaikainen seuranta on toteutettava mahdollisten hermostoputken kehityshäiriöiden tai muiden epämuodostumien esiintymisen havaitsemiseksi. Foolihappolisä ennen raskautta saattaa pienentää kaikissa raskauksissa esiintyvien hermostoputken kehityshäiriöiden riskiä. Saatavilla oleva näyttö ei kuitenkaan viittaa siihen, että foolihappo estäisi valproaattialtistuksesta johtuvia synnynnäisiä poikkeavuuksia tai epämuodostumia.

Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilas on tietoinen raskaudenaikaisen altistuksen riskeistä kehittyvälle lapselle ja että hän ymmärtää tehokkaan raskaudenehkäisyn tärkeyden
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkəriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta
- valproaatti luovutetaan apteekista alkuperäispakkauksessa, jonka päällä on varoitus. Valproaatin ottamista pois pakkauksista on vältettävä. Tilanteissa, joissa tätä ei voida välttää, on mukaan annettava aina kopio pakkausselosteesta ja potilaskortti sekä ulkopakkaus, jos se on saatavilla.

¹Weston 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.

²Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

⁴Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360(16):1597–1605.

⁵Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

⁶Meador 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.

⁷Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696–1703.

⁸Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.

november 2018

Valproat: Nya användningsbegränsningar; implementering av graviditetspreventionsprogrammet.

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

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

Sammanfattning

- **Valproat får inte ges till någon kvinna eller flicka som kan bli gravid, med undantag om andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.**
- **Barn som exponerats för valproat i livmodern har stor risk för allvarliga utvecklingsstörningar (hos upp till 30–40 % av de som exponerats) och medfödda missbildningar (hos cirka 10 % av de som exponerats).**
- **Vid graviditet och hos kvinnor som kan bli gravida gäller nya kontraindikationer:**
 - **Vid epilepsi**
 - **valproat är kontraindicerat under graviditet förutom då 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 under 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 (beskrivet nedan) 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 att bli gravid utvärderas för alla kvinnliga patienter
- patienten har förstått och bekräftat risken för 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 om hon blir gravid
- patienten har fått patientinformationsbroschyren
- en årlig riskgranskningsblankett har fyllts i vid mottagningen tillsammans med patienten och
- patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat

Dessa villkor gäller också kvinnor som inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte på goda grunder konstaterat att patienten i fråga inte kan bli gravid.

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

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

Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditet, så kommer det att finnas tillgängligt: ett patientkort, en patientinformationsbroschyr, en årlig riskgranskningsblankett samt en guide för läkare, 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/vårdare om riskerna med valproat och användningsförhållandena.

En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat. En årlig riskgranskningsblankett 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 gällande användningen av läkemedel som innehåller valproat hos kvinnor och flickor för att minimera risken för missbildningar och utvecklingsstörningar hos barn som exponeras för valproat i livmodern. EMA:s läkemedelssäkerhetsexperter, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) har nu bedömt att dessa åtgärder inte var tillräckligt effektiva för att öka medvetenheten och minska användningen av valproat på lämpligt sätt under graviditeten. PRAC fann att det är befogat att införa nya åtgärder.

Risk för utvecklingsstörningar

Valproat förknippas med en dosberoende risk för att barn föds med utvecklingsstörningar, antingen det tas ensamt eller i kombination med andra läkemedel. Data tyder på att risken för att barn föds med utvecklingsstörningar 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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Fimea.

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

eller till innehavare av godkännande för försäljning:

- Absenor: Orion Abp Orion Pharma, tel 010 439 8250, fax 010 426 3739, pharmacovigilance@orionpharma.com
- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Norrskensgränden 1, 02100 Esbo eller pharmacovigilance.finland@sanofi.com, tel: 0201 200 368
- Orifiril/Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH (representat för innehavare av godkännande för försäljning: Biocodex Oy, läkemedelssäkerhetsenhet, Skogsjungfru gränden 8, 02130 Esbo, drugsafety@biocodex.fi, tel. 09 329 59100)
- Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, tel: 010 6133 415

Utbildningsmaterialen är tillgängliga

- Produktspecifikt riskhanteringsmaterial på Fimeas webbsida:
https://www.fimea.fi/web/sv/overvakning/sakerhetsovervakningen_av_lakemedel/produktspecifikt_riskhanteringsmaterial

- I Duodecims läkemedelsdatabas i Terveysportti

Dessutom:

- *Absenor*: www.aesculapius.fi och www.galenos.fi
- *Deprakine*: www.sanofi.fi; efterbeställning tilaus@sanofi.com
- *Orfiril/Orfiril Long*: efterbeställning drugsafety@biocodex.fi

- Efterbeställning av patientkort: tilaus@sanofi.com

När ni beställer tryckta material, ber vi er samtidigt estimera det årliga behovet av:

- den årliga riskgranskingsblanketten (finsk- och svenskspråkig)
- patientguiden (finsk- och svenskspråkig)
- patientkortet (finsk- och svenskspråkigt)

Ytterligare information

Orion Abp Orion Pharma, PB 65, 02101 Esbo. Växel 010 4261, www.orion.fi

Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368

Desitin Arzneimittel GmbH (representat för innehavare av godkännande för försäljning: Biocodex Oy, läkemedelssäkerhetsenhet, Skogsjungfrugränden 8, 02130 Esbo, drugsafety@biocodex.fi, tel. 09 329 59100)

Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.fi, tel: 010 6133 415

Adressuppgifterna: Finlands Läkarförbundet

Med vänlig hälsning

Adresskälla: Finlands Läkarförbund

Bilaga

Ytterligare detaljer om graviditetspreventionsprogrammet

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

Flickor

- Valproat får förskrivas till flickor eller kvinnor som kan bli gravida endast då 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. Specialistläkaren bör eftersträva att byta till en alternativ behandling innan flickan når vuxen ålder.

Graviditetstest

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

Graviditetsplanering

Om en kvinna som använder valproat **för epilepsi** 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.

Om en kvinna som använder valproat **för bipolär sjukdom** 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 förutom då 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 på mödravårdspolikliniken 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
- patienten är medveten om de risker som exponering för valproat under graviditeten medför för ett foster och att patienten förstår vikten 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. Det bör undvikas att ta bort valproat ur förpackningen. I de situationer där detta inte kan undvikas, ska en kopia av bipacksedeln och patientkortet samt ytterförpackningen lämnas ut om den finns tillgängligt.

¹Weston 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.



Kesäkuu 2016

Valproaattia sisältävät Deprakine-valmisteet: Raskaudenaikaisen altistuksen aiheuttama kehityshäiriöiden riski – Muistutus koulutusmateriaaleista

Ruotsinkielinen kirje on löydettävissä Fimean kotisivuilta

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

En svenskspråkig version av meddelandet finns tillgänglig på Fimeas webbsida

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Haluamme muistuttaa, että valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden raskaudenaikaiseen käyttöön liittyy sikiön kehityshäiriöiden riski. Haluamme myös huolehtia, että alalle tulleet uudet terveydenhuollon ammattilaiset, jotka vastaavat epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidoista valproaatilla, saavat tämän tiedon. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään jakamaan tätä tietoa sitä tarvitseville muille terveydenhuollon ammattilaisille.

Muistutamme myös saatavilla olevasta koulutusmateriaalista, jota olemme täydentäneet potilaille jaettavalla kortilla. Kortti on tarkoitettu jaettavaksi ensisijaisesti apteekkeista tai hoitopaikoista tytöille, hedelmällisessä iässä oleville naisille ja raskaana oleville naisille, joille toimitetaan valproaattilääkitys.

Koulutusmateriaaleja on kolme:

- **Terveydenhuollon ammattilaisten opas** antaa valproaattia määrääville lääkäreille ajantasaista tietoa hermoston kehityshäiriöiden riskeistä lapsilla, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, ja altistuneiden vauvojen synnyntäisten epämuodostumien tunnetusta riskistä.
- **Potilasopas – Valproaatti** on tarkoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille, joille määrätään valproaattia. Varmista, että potilas on saanut potilasohjeen.
- **Potilaskortti** – on tarkoitettu jaettavaksi apteekkeista tai hoitopaikasta valproaattia käyttäville naisille ja tytöille ja sen tarkoitus on muistuttaa raskauteen liittyvistä riskeistä sekä tulevista tarpeellisista keskusteluista lääkärin kanssa ennen raskautta ja sen toteamisen jälkeen.

Koulutusmateriaalit ovat saatavilla

- Tuotekohtainen riskienhallintamateriaali Fimean verkkosivuilla:
(http://www.fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen_koulutusmateriaali)

Lisäksi:

- Terveysportissa Duodecim Lääketietokannassa (ks. Deprakine valmisteiden tuotetiedot ja oikean valmisteen kohdalta Riskinhallinta) tai tilattavissa painettuna osoitteesta: tilaus@sanofi.com



Haittavaikutuksista ilmoittaminen

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Pyydämme ilmoittamaan kaikki epäillyt haittavaikutukset joko Fimealle (Ohje 2/2013 Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen) tai myyntiluvan haltijalle:

- www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA
- Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Huopalahdentie 24, 00350 Helsinki tai drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368

Yhteystiedot:

Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368

Parhain terveisin,

Antti Virkamäki
Sanofi Oy, Lääketieteellinen johtaja

Liitteet:

1. Terveystieteiden ammattilaisten opas
2. Potilasopas
3. Potilaskortti

Osoitetiedot: IMS Health Oy



Juni 2016

Deprakine-läkemedel som innehåller valproat: Risk för utvecklingsstörningar orsakade av exponering under graviditet – Påminnelse om utbildningsmaterial

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal

Vi vill påminna om att läkemedel som innehåller valproat innebär risk för utvecklingsstörningar hos fostret, om de används under graviditet. Vi vill också säkerställa att ny hälso- och sjukvårdspersonal, som ansvarar för behandling av epilepsi och bipolär sjukdom med valproat, får denna information. Hälso- och sjukvårdspersonal ombeds att dela denna information till sådan övrig hälso- och sjukvårdspersonal som behöver den.

Vi påminner också om det tillgängliga utbildningsmaterial som vi har kompletterat med ett kort som ska ges till patienter. Kortet är avsett att delas ut främst på apotek eller vårdställen till flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor som förskrivits valproat.

Det finns tre olika utbildningsmaterial:

- **Guide för sjukvårdspersonal** ger läkare som förskriver valproat aktuell information om risker för utvecklingsstörningar i nervsystemet hos barn vars mödrar har använt valproat under graviditeten och den kända risken för medfödda missbildningar hos exponerade barn.
- **Patientinformationsbroschyr – Valproat** är avsett för kvinnor i fertil ålder som förskrivits valproat. Kontrollera att patienten har fått patientanvisningen.
- **Patientkort** – är avsett att delas ut på apotek eller vårdställen till kvinnor och flickor som använder valproat och syftet är att påminna om risker som förknippas med graviditet samt framtida nödvändiga samtal med läkare före graviditet och efter att graviditet har konstaterats.

Utbildningsmaterialen finns tillgängliga

- Produktspecifikt riskhanteringsmaterial finns på Fimeas webbplats:
(http://www.fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen_koulutusmateriaali)

Dessutom:

- I Duodecim läkemedelsdatabas i Terveysportti (se produktinformationen (Tuotetiedot) för Deprakine och Riskhantering (Riskienhallinta) under rätt läkemedel). Alternativt kan materialet beställas i tryckt form på adressen: tilaus@sanofi.com



Rapportering av biverkningar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Vi ber dig att rapportera alla misstänkta biverkningar antingen till Fimea (Anvisning 2/2013 Rapportering av biverkningar av läkemedel) eller till innehavaren av godkännande för försäljning:

- www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, Biverkningsregistret PB 55, 00034 FIMEA
- Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Hoplaksvägen 24, 00350 Helsingfors eller drugsafety.finland@sanofi.com, tfn: 0201 200 368

Kontaktinformation:

Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, drugsafety.finland@sanofi.com, tfn: 0201 200 368

Med vänlig hälsning

Antti Virkamäki
Sanofi Oy, medicinsk direktör

Bilagor:

1. Guide för sjukvårdspersonal
2. Patientinformationsbroschyr
3. Patientkort

Adressuppgifter: IMS Health Oy

Valproaattia sisältävät lääkevalmisteet: Raskaudenaikaisen altistuksen aiheuttama kehityshäiriöiden riski - Koulutusmateriaalit

En svenskspråkig version av meddelandet finns tillgänglig på Fimeas webbsida

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatiiedotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet eller kan tillfrågas från marknadsföraren (se kontaktuppgifter nedan).

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Lähetimme joulukuussa tiedotteen, joka käsitteli sikiön kehityshäiriöiden riskiä valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä. Tiedote löytyy myös Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) sivuilta osoitteessa

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatiiedotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

Tiedotteessa luvattiin tarjota terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden saataville koulutusmateriaalia, jonka tarkoitus on tiedottaa riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön tytöille, hedelmällisessä iässä oleville naisille ja raskaana oleville naisille.

Nyt koulutusmateriaalit ovat valmiita ja tämän tiedotteen tarkoitus on kertoa, mistä valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden koulutusmateriaalit löytyvät. Materiaalien sisältö on sovittu yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA), Fimean ja Suomen valproaattituotteiden myyntiluvanhaltijoiden kanssa.

Koulutusmateriaaleja on kaksi:

- **Terveydenhuollon ammattilaisten opas** antaa valproaattia määrääville lääkäreille ajantasaista tietoa hermoston kehityshäiriöiden riskeistä lapsilla, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, ja altistuneiden vauvojen synnynnäisten epämuodostumien tunnetusta riskistä.
- **Potilasopas – Valproaatti** on tarkoitettu naisille, joille määrätään valproaattia ja jotka ovat hedelmällisessä iässä. Varmista, että potilas on saanut potilasohjeen.

Koulutusmateriaalit ovat saatavilla

- Tuotekohtainen riskienhallintamateriaali Fimean verkkosivuilla:
(http://www.fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen_koulutusmateriaali)

Lisäksi:

- Deprakine: Terveysportissa tai tilattavissa osoitteesta: drugsafety.finland@sanofi.com
- Absenor: Terveysportissa sekä Aesculapiuksen (www.aesculapius.fi) ja Galenoksen (www.galenos.fi) verkkosivuilla.
- Orfiril: Terveysportissa tai tilattavissa osoitteesta: drugsafety@algol.fi

Painetun potilasoppaan tilaaminen

- Deprakine: drugsafety.finland@sanofi.com
- Absenor:
 - www.aesculapius.fi -> Tilaukset
 - www.galenos.fi -> Markkinointimateriaalit -> Tilaa valmiita materiaaleja -> Reseptilääkkeet
 - materiaalitulaukset@orionpharma.com
- Orfiril: drugsafety@algol.fi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Pyydämme ilmoittamaan kaikki epäillyt haittavaikutukset joko Fimealle (Ohje 2/2013 Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen) tai myyntiluvan haltijalle:

- www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea
- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Huopalahdentie 24, 00350 Helsinki tai drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Lääketurvallisuusosasto, Orionintie 1, 02101 Espoo tai drugsafety@orionpharma.com
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy, Pharmacovigilance and Drug Safety Department, Karapellontie 6, 02610 Espoo tai drugsafety@algol.fi

Yhteystiedot:

- Deprakine: Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Lääketieteellinen osasto, LL Kristiina Kuismanen, puh: 050 966 4750
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy, Pharmacovigilance and Drug Safety Department, Karapellontie 6, 02610 Espoo tai drugsafety@algol.fi, puh: 09 50 991

Liitteet:

1. Terveystieteiden ammattilaisten opas
2. Potilasopas

Osoitetiedot: Cegecim Finland Oy

Läkemedel som innehåller valproat: Risk för utvecklingsstörningar vid exponering under graviditet – Utbildningsmaterial

Bästa vårdpersonal

Vi skickade i december ett meddelande om risken för utvecklingsstörningar hos foster i samband med intag av läkemedel som innehåller valproat. Informationen kan även läsas på webbsidan för Läkemedels- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) på adressen

http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatiidotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet.

Utbildningsmaterial för vårdpersonal och patienter utlovades med syfte att informera om risker för flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida i samband med användning av valproat.

Utbildningsmaterialet har nu blivit färdigt och syftet med detta meddelande är att informera var man kan hitta materialet som avser läkemedel innehållande valproat. Innehållet i materialet har fastställts tillsammans med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), Fimea och innehavare av godkännande för försäljning av valproatprodukter i Finland.

Det finns två olika utbildningsmaterial:

- **Guide för sjukvårdspersonal** ger uppdaterad information för läkare som ordinerar valproat om risker för utvecklingsstörningar i nervsystemet hos barn till mödrar som under graviditeten intagit valproat och om kända risker för medfödda missbildningar hos exponerade spädbarn.
- **Patientinformationsbroschyr – Valproat** är avsedd för kvinnor i fertil ålder som ordinerar valproat. Se till att patienten har fått patientguiden.

Utbildningsmaterialet kan laddas ner

- Produktspecifikt riskhanteringsmaterial på Fimeas webbsida:
(http://www.fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/tuotekohtainen_koulutusmateriaali)

Dessutom:

- Deprakine: I Terveysportti eller kan beställas på adressen: drugsafety.finland@sanofi.com
- Absenor: I Terveysportti eller på webbsidor av Aesculapius (www.aesculapius.fi) och Galenos (www.galenos.fi).
- Orfiril: I Terveysportti eller kan beställas på adressen: drugsafety@algol.fi

Beställning av tryckt patientinformationsbroschyr

- Deprakine: drugsafety.finland@sanofi.com
- Absenor:
 - www.aesculapius.fi -> Tilaukset
 - www.galenos.fi -> Markkinointimateriaalit -> Tilaa valmiita materiaaleja -> Reseptilääkkeet
 - materiaalitulaukset@orionpharma.com
- Orfiril: drugsafety@algol.fi

Anmälan om biverkningar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Vi utmanar att varje misstänkt biverkning rapporteras antingen till Fimea (Anvisning 2/2013 Anmälan om läkemedelsbiverkningar) eller till innehavare av försäljningstillstånd för läkemedel:

- www.fimea.fi, Läkemedels- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, FI-00034 Fimea
- Deprakine: Sanofi Oy, Enheten för läkemedelssäkerhet, Hoplaksvägen 24, 00350 Helsingfors eller drugsafety.finland@sanofi.com, tfn: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Avdelningen för läkemedelssäkerhet, Orionintie 1, 02101 Esbo eller drugsafety@orionpharma.com
- Orfiril/Orfiril Long: Algot Pharma Oy, Pharmacovigilance and Drug Safety Department, Karapellontie 6, 02610 Esbo eller drugsafety@algol.fi

Kontakt:

- Deprakine: Sanofi Oy, Läkemedelsinformation, drugsafety.finland@sanofi.com, tfn: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Medicinska avdelningen, ML Kristiina Kuismanen, tfn: 050 9664750
- Orfiril/Orfiril Long: Algot Pharma Oy, Pharmacovigilance and Drug Safety Department, Karapellontie 6, 02610 Esbo eller drugsafety@algol.fi, tfn 09 50 991

Bilagor:

1. Guide för sjukvårdspersonal
2. Patientinformationsbroschyr

Adresser: Cegecim Finland Oy

Valproaattia sisältävät lääkevalmisteet: Raskaudenaikaisen altistuksen aiheuttama kehityshäiriöiden riski

En svenskspråkig version av meddelandet finns tillgänglig på Fimeas webbsida http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatiiedotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet eller kan tillfrågas från marknadsföraren (se kontaktuppgifter nedan).

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämän kirjeen sisällöstä on sovittu yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa ja sen tarkoitus on antaa uutta, tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa valproaattia (natriumvalproaatti, valproiinihappo, seminatriumvalproaatti ja valpromidi) sisältävistä lääkevalmisteista sekä varoituksista, joita vahvistettiin Euroopan laajuisessa arvioinnissa.

Yhteenveto

- **Sikiöaikana valproaatille altistuneilla lapsilla on suuri riski saada vakavia kehityshäiriöitä (jopa 30–40 %:lla altistuneista) ja/tai synnynnäisiä epämuodostumia (noin 10 %:lla altistuneista).**
- **Valproaattia ei tule määrätä tytöille, hedelmällisessä iässä oleville naisille tai raskaana oleville naisille, paitsi jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.**
- **Valproaattihoidon aloittavalla ja sitä valvovalla lääkäriellä on oltava kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.**
- **Harkitse huolellisesti valproaattihoidon hyötyjä sen riskeihin nähden määrätessäsi valproaattia ensimmäisen kerran, rutiinikontrollien yhteydessä, kun potilaasi on puberteetti-ikään tullut tyttö tai on nainen, joka suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.**
- **Varmista, että kaikki naispuoliset potilaat saavat seuraavat tiedot ja ymmärtävät ne:**
 - **valproaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvät riskit**
 - **luotettavan raskaudenehkäisyn tarve**
 - **säännöllisten kontrollikäyntien tarve**
 - **kiireellisen konsultaation tarve, jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.**

Lisätietoa turvallisuusasiasta ja suositukset

Sikiön kehityshäiriöiden riski

Valproaatin käyttöön liittyy annoksesta riippuva sikiön kehityshäiriöiden riski riippumatta siitä, käytetäänkö valproaattia ainoana lääkityksenä vai yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Kun valproaattia käytetään epilepsian hoitoon muiden lääkkeiden kanssa, sikiön kehityshäiriöiden riski on suurempi verrattuna valproaatin käyttöön ainoana lääkkeenä.

- Synnynnäisten epämuodostumien riski on noin 10 %. Lisäksi esikouluikäisille, sikiöaikana valproaatille altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viivettä varhaisessa kehityksessä, esim. puheen ja/tai kävelyn kehittymisessä. Heillä on alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot ja muistamisen ongelmia¹²³⁴⁵.

- Tutkimuksessa 6-vuotiailta, sikiöaikana valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyydosamäärä (IQ) oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille⁶.
- Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että sikiöaikana valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmissa riskissä saada autismikirjon häiriöitä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuusajan autismiin (noin viisinkertainen riski) verrattuna taustaväestöön.
- Rajallinen tutkimustieto viittaa siihen, että sikiöaikana valproaatille altistuneet lapset saattavat olla alttiimpia tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD)⁷⁸⁹ oireiden kehittymiselle.

Näiden riskien vuoksi valproaattia ei tule käyttää epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli tilanteissa, joissa muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.

Harkitse huolellisesti valproaattihoidon hyötyjä sen riskeihin nähden määrätessäsi valproaattia ensimmäisen kerran, rutiinikontrollien yhteydessä, kun potilaasi on puberteetti-ikään tullut tyttö tai on nainen, joka suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.

Jos päätät määrätä valproaattia hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, hänen täytyy käyttää tehokasta ehkäisy menetelmää hoidon aikana ja hänelle täytyy selvittää riskit, jotka kohdistuvat syntymättömään lapseen, jos hän tulee raskaaksi valproaattihoidon aikana.

Raskaudenaikainen hoito

Jos epilepsiaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastava, valproaattihoidon saava nainen suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Jos valproaattihoidon jatketaan raskauden aikana:

- On käytettävä matalinta tehokasta annosta ja päivittäinen annos on jaettava useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa. Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääke muotoja parempi vaihtoehto.
- Aloitetaan riskiraskauden seuranta, jossa seurataan sikiön kehitystä, mm. mahdollisia hermostoputken kehityshäiriöitä ja muita epämuodostumia.
- Ennen raskautta aloitettu foolihappolisä voi vähentää kaikissa raskauksissa tavallisia hermostoputken kehityshäiriöitä. Todisteita ei ole kuitenkaan siitä, että se estäisi valproaatille altistumisesta johtuvia synnynnäisiä vikoja tai epämuodostumia.

Valmistetiedot tullaan päivittämään tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen ja käsityksen perusteella, jotta asia tehdään mahdollisimman selkeäksi.

Terveystieteiden ammattilaisten ja potilaiden saataville tarjotaan koulutusmateriaalia, jonka tarkoitus on tiedottaa riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön tytöille, hedelmällisessä iässä oleville naisille ja raskaana oleville naisille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista ja raskaudenaikaisesta altistuksesta Fimealle:

www.fimea.fi

tai myyntiluvan haltijalle:

- Deprakine: Sanofi Oy, Lääketurvayksikkö, Huopalahdentie 24, 00350 Helsinki tai drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Lääketurvallisuusosasto, Orionintie 1, 02101 Espoo tai drugsafety@orionpharma.com
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy (Markkinoija Suomessa), Pharmacovigilance Department, Karapellontie 6, FI-02611 ESPOO tai drugsafety@algol.fi

Yhteystiedot

Lisätietoja antaa:

- Deprakine: Sanofi Oy, Lääkeinformaatio, drugsafety.finland@sanofi.com, puh: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Lääketieteellinen osasto, LL Kristiina Kuismanen, puh: 050 9664750
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy (Markkinoija Suomessa), Pharmacovigilance Department, Karapellontie 6, FI-02611 ESPOO tai drugsafety@algol.fi, puh: 09 50 991

Osoitetiedot: Cegedim Finland Oy

Viitteet:

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, Grønborg 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

Läkemedel som innehåller valproat: risk för onormala graviditetsutfall

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Detta brev översändes i samråd med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) för att informera om viktig ny information och förstärkta varningar avseende säkerheten av läkemedel som innehåller valproat (natriumvalproat, valproinsyra, seminatriumvalproat och valpromid) efter slutförande av en översyn som omfattar hela Europa.

Sammanfattning

- **Barn som exponerats för valproat i livmodern löper en stor risk att drabbas av allvarliga störningar i utvecklingen (hos upp till 30-40% av fallen) och/eller medfödda missbildningar (hos cirka 10% av fallen).**
- **Valproat ska inte förskrivas till flickor, fertila kvinnor eller gravida kvinnor, såvida inte andra behandlingsalternativ är otillräckliga, eller inte tolereras.**
- **Valproatbehandlingen måste inledas och övervakas av läkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom.**
- **Fördelarna med valproatbehandlingen ska noga vägas mot riskerna när valproat förskrivs för första gången, vid utvärdering av rutinbehandling, när en flicka når puberteten och när en kvinna planerar en graviditet eller blir gravid.**
- **Du måste försäkra dig om att alla kvinnliga patienter är informerade om och förstår:**
 - **riskerna som förknippas med valproat under graviditet**
 - **behovet av att använda effektiva preventivmedel**
 - **behovet av regelbunden utvärdering av behandlingen**
 - **behovet av att skyndsamt kontakta läkare om hon planerar en graviditet eller blir gravid**

Ytterligare information om säkerhetsproblem och rekommendationer

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 när valproat tas tillsammans med andra läkemedel vid epilepsi, så är risken för onormala graviditetsutfall större 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 som att tala och/eller gå, ha låg intellektuell förmåga, språksvårigheter och minnesproblem¹²³⁴⁵.
- 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 antiepileptika⁶.
- 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.
- Begränsade data tyder på att barn som exponerats för valproat i livmodern kan vara mer benägna att utveckla symtom på Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)⁷⁸⁹.

Med tanke på dessa risker ska valproat inte användas vid behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom under graviditet eller hos fertila kvinnor om det inte är absolut nödvändigt d.v.s. i situationer när andra läkemedel är otillräckliga eller inte tolereras.

Fördelarna med valproatbehandlingen ska noga vägas mot riskerna när valproat förskrivs för första gången, vid utvärdering av rutinbehandling, när en flicka når puberteten och när en kvinna planerar en graviditet eller blir gravid.

Om du beslutar att förskriva valproat till en fertil kvinna måste hon använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och bli fullständigt informerad om riskerna för det ofödda barnet om hon blir gravid under behandlingen med valproat.

Behandling under graviditet

Om en kvinna med epilepsi eller bipolär sjukdom som behandlas med valproat planerar en graviditet eller blir gravid ska alternativa behandlingar övervägas.

Om behandling med valproat fortsätter under graviditeten:

- Lägsta effektiva dos ska användas och den dagliga dosen ska delas upp i flera mindre doser att tas under hela dagen. Användning av en depotformulering kan vara att föredra framför andra läkemedelsformer.
- Initiera specialiserad prenatal övervakning för att följa utvecklingen hos fostret inklusive eventuell förekomst av neuralrörsdefekter och andra missbildningar.
- Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrörsdefekter gemensamma för alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

Produktinformationen kommer nu att uppdateras för att spegla vår nuvarande förståelse av tillgängliga data och för att göra informationen så tydlig som möjligt.

Utbildningsmaterial kommer att distribueras till hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter för att informera om riskerna som förknippas med valproat hos flickor, fertila kvinnor och gravida kvinnor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning och exponering i livmodern till Fimea:

www.fimea.fi

eller till innehavare av godkännande för försäljning:

- Deprakine: Sanofi Oy, Pharmacovigilance, Hoplaksvägen 24, 00350 Helsingfors eller drugsafety.finland@sanofi.com, tel: 0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Drug Safety, Orionvägen 1, 02101 Esbo tai drugsafety@orionpharma.com
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Pharma Oy (Marknadsförare i Finland), Avdelningen för läkemedelssäkerhet, Karaåkersvägen 6, FI-02611 ESBO eller drugsafety@algol.fi

Ytterligare information

För ytterligare information kontakta:

- Deprakine: Sanofi Oy, Medical Information, drugsafety.finland@sanofi.com, tel:0201 200 368
- Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, Medicinska avdelningen, ML Kristiina Kuismanen, tel: 050 9664750
- Orfiril/Orfiril Long: Algol Oy (Marknadsförare i Finland), Avdelningen för läkemedelssäkerhet, Karaåkersvägen 6, FI-02611 ESBO eller drugsafety@algol.fi, tel:09 50 991

Adresser: Cegecim Finland Oy

Referenser:

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, Grønborg 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