



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 21. november 2014
EMA/709243/2014

CMDh skærper advarslerne om brug af lægemidler med valproat hos kvinder og piger

Kvinder skal informeres bedre om risiciene ved valproat under graviditet og om nødvendigheden af at bruge prævention

CMDh*, der som kontrolorgan repræsenterer EU's medlemsstater, har vedtaget at skærpe advarslen om brug af lægemidler, som indeholder valproat, til kvinder og piger på grund af risiko for misdannelser og udviklingsproblemer hos spædbørn, der udsættes for valproat i fostertilværelsen. Advarslerne skal sikre, at patienterne kender risiciene og kun tager valproat, når det er klart nødvendigt.

Lægerne i EU tilrådes nu at undlade at ordinere valproat mod epilepsi eller bipolær sygdom hos gravide kvinder, kvinder, der kan blive gravide, eller piger, medmindre andre lægemidler ikke har tilfredsstillende virkning eller ikke tåles. De patienter, for hvem valproat er den eneste behandlingsmulighed ved epilepsi eller bipolær sygdom, skal gøres opmærksom på, at de skal bruge effektiv prævention, og at behandlingen bør indledes og finde sted under opsyn af en læge med erfaring i behandling af disse sygdomme.

Kvinder og piger, som har fået ordineret valproat, må ikke holde op med at tage deres medicin uden at have talt med lægen, da dette kan være skadeligt for dem selv eller det ufødte barn.

I lande, hvor lægemidler indeholdende valproat desuden er godkendt til forebyggelse af migræne, må valproat ikke anvendes til dette formål hos gravide kvinder, og lægerne skal udelukke graviditet, før patienten sættes i forebyggende behandling mod migræne. Lægerne må ikke ordinere valproat til forebyggelse af migræne hos kvinder, der ikke bruger effektiv prævention.

Disse anbefalinger følger efter en gennemgang af nyere undersøgelser, som viser udviklingsproblemer hos op mod 30-40 % af førskolebørn, der har været udsat for valproat i fostertilværelsen, herunder forsinket udvikling af gang og tale, hukommelsesbesvær, vanskeligheder ved tale og sprog samt nedsatte intellektuelle evner.^{1,2,3,4,5}

Det er tidligere blevet påvist, at børn, der er blevet udsat for valproat i fostertilværelsen, også har øget risiko for forstyrrelser i det autistiske spektrum (ca. 3 gange højere end hos den almindelige befolkning) og autisme i barndommen (5 gange højere end hos den almindelige befolkning). Desuden

* Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker



tyder begrænsede data på, at børn, der har været udsat for valproat i fostertilværelsen, har større risiko for at få symptomer på hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse (ADHD).^{6,7,8}

Børn, der har været udsat for valproat i fostertilværelsen, har derudover ca. 11 % risiko for misdannelser ved fødslen (såsom neuralrørsdefekt og ganespalte)⁹, sammenholdt med en risiko på 2-3 % for børn i den almindelige befolkning.

Læger skal sørge for, at deres patienter er tilstrækkeligt informeret om risiciene ved brug af valproat under graviditet, og skal regelmæssigt genoverveje nødvendigheden af behandlingen hos kvindelige patienter, som kan få børn. Lægerne bør også revurdere forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler indeholdende valproat hos alle kvindelige patienter, der bliver gravide eller ønsker at blive gravide, og for piger, der nærmer sig pubertetsalderen.

Gennemgangen af valproat blev foretaget af EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), hvorefter CMDh vedtog PRAC's anbefalinger.

Anbefalingerne om anvendelse af valproat hos kvinder og piger skal gennemføres af EU-medlemsstaterne i henhold til en vedtagen tidsplan.

Information til patienter

- **Hold ikke op med at tage lægemidler indeholdende valproat, før du har talt med lægen, da dette kan være skadeligt for dig eller det ufødte barn.**
- Lægemidler indeholdende valproat kan medføre misdannelser og problemer med børns tidlige udvikling, hvis de udsættes for disse lægemidler i fostertilværelsen.
- Hvis du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål om, hvilken præventionsmetode der er egnet for dig.
- Sig det straks til lægen, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du kan være gravid, eller ønsker at blive gravid. Lægen vil straks gennemgå din behandling.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide om behandlingen eller om prævention.

Information til sundhedspersoner

Efter en vurdering af data vedrørende risiciene ved anvendelse af valproat under graviditet er anbefalingerne for anvendelse af valproat hos kvinder og piger ført ajour:

- Vedrørende behandling af epilepsi og bipolær sygdom hos kvindelige patienter, som kan få børn:
 - Ordinér kun lægemidler indeholdende valproat ved epilepsi og bipolær sygdom, hvis andre midler ikke virker eller ikke tolereres.
 - Rådgiv patienter, som får lægemidler indeholdende valproat, om effektiv prævention under behandlingen.
 - Sørg for, at behandling af epilepsi eller bipolær sygdom sker under opsyn af en læge med erfaring i behandling af sådanne sygdomme.
 - Overvej andre behandlingsmuligheder, hvis en kvindelig patient bliver gravid eller ønsker at blive gravid under behandling med valproat. For kvindelige patienter, der får valproat, og for

piger, der når pubertetsalderen, bør der regelmæssigt foretages en revurdering af behovet for behandlingen og en genovervejelse af benefit/risk-forholdet.

- Oplys patienterne om risiciene ved at tage valproat under graviditet.
- Til forebyggelse af migræne (i lande, hvor denne anvendelse er godkendt):
 - Ordinér ikke valproat til kvindelige patienter i den fødedygtige alder, hvis de ikke bruger effektiv prævention eller i forvejen er gravide – sådan anvendelse er nu kontraindiceret.
 - Udeluk graviditet, før en kvindelig patient sættes i behandling med valproat mod migræne.
 - Seponér valproat ved graviditet eller graviditetsønsker.
 - Sørg for, at kvindelige patienter, der kan blive gravide, ved, at de skal bruge prævention i hele behandlingsperioden.
 - Oplys patienterne om risiciene ved at tage valproat under graviditet.

Sundhedspersoner i EU vil få tilsendt et direkte brev samt supplerende oplysningsmateriale om disse anbefalinger.

Litteraturhenvisninger

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, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproat and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7):643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproat exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16):1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013; 29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct; 22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3):244-52.

Mere om lægemidlet

Lægemidler indeholdende valproat bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom. I visse EU-medlemsstater er de desuden godkendt til forebyggelse af migræne.

De aktive indholdsstoffer i sådanne lægemidler kan på emballagen være angivet som valproinsyre, natriumvalproat, valproat seminatrium eller valpromid.

Lægemidler indeholdende valproat er godkendt via nationale procedurer i alle EU's medlemsstater samt i Norge og Island. De markedsføres under en række handelsnavne, herunder Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil og Valhel.

Mere om proceduren

Gennemgangen af lægemidler indeholdende valproat blev indledt i oktober 2013 på anmodning af Det Forenede Kongeriges Lægemiddelstyrelse (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)) i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, efter at der var blevet offentliggjort nye data om udviklingsproblemer hos spædbørn, der var blevet udsat for valproat i fostertilværelsen.

Gennemgangen blev først foretaget af Udvalget For Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), som er EMA's udvalg med ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende humanmedicinske lægemidler, og som fremsatte et sæt anbefalinger. Da lægemidler indeholdende valproat alle er godkendt nationalt, blev PRAC's anbefalinger overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh) med henblik på, at den skulle fremsætte en udtalelse. CMDh repræsenterer EU's medlemsstater og har ansvaret for harmonisering af sikkerhedsnormerne i EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

CMDh's udtalelse blev vedtaget enstemmigt, og anbefalingerne om anvendelse af valproat hos kvinder og piger skal indføres af EU-medlemsstaterne i henhold til en vedtagen tidsplan.

[Kontakt vores pressesekretær](#)

Monika Benstetter

Tlf. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu