



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.5.2018
EMA/375438/2018

Nye forholdsregler til undgåelse af eksponering af gravide for valproat

Medlemsstatsrepræsentanterne vedtager nye begrænsninger og program til forebyggelse af graviditet

Den 21. marts 2018 godkendte CMDh¹ nye forholdsregler der skal forebygge eksponering af fosteret for lægemidler indeholdende valproat, da eksponering af fosteret medfører høj risiko for misdannelser og udviklingsproblemer.

Valproatholdige lægemidler er godkendt nationalt i EU til behandling af epilepsi og bipolar (maniodepressiv) sygdom og i nogle lande til forebyggelse af migræne. De nye forholdsregler omfatter et forbud mod brug af sådanne lægemidler til migræne og bipolar sygdom under graviditet, og et forbud mod behandling af epilepsi under graviditet, medmindre der ikke findes nogen anden effektiv behandling.

Lægemidlerne må desuden ikke anvendes til kvinder eller piger, der er i stand til at få børn, medmindre betingelserne i et nyt program for graviditetsforebyggelse opfyldes. Programmet er tilrettelagt med henblik på at sikre, at patienterne er helt klar over risiciene og over nødvendigheden af at undgå graviditet.

Lægemiddelpakningen skal endvidere være påført en visuel advarsel om risiciene ved graviditet (i form af en indrammet tekst med eventuelle andre elementer, såsom et advarselssymbol), og patientkort forsynet med advarsler skal være vedhæftet kartonen, så de følger med lægemidlet, hver gang det udleveres.

CMDh var enig med EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) — som foretog en gennemgang og anbefalede de nye forholdsregler — i, at kvinderne ikke altid fik de rette oplysninger i tide trods [tidligere anbefalinger](#), som havde til formål at oplyse patienterne bedre om risiciene ved disse lægemidler. De nye forholdsregler, der er vedtaget af CMDh, skærper derfor tidligere begrænsninger af anvendelsen af valproat og kravene om at oplyse kvinder om risikoen.

De virksomheder, der markedsfører disse lægemidler, skal desuden foretage supplerende undersøgelser af risicienes art og omfang og skal overvåge anvendelsen af valproat og de langsigtede virkninger forbundet med de berørte graviditeter.

¹ CMDh er en lægemiddelmmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge.



Eftersom CMDh vedtog dette standpunkt ved en flertalsafgørelse, blev den overgivet til Europa-Kommissionen, som vedtog en retligt bindende afgørelse med gyldighed i hele EU.

Information til patienter og sundhedspersoner

- Lægemidler indeholdende valproat har i mange år kunnet fås i EU-lande til behandling af epilepsi, bipolar (maniodepressiv) sygdom og i nogle lande migræne. Ved indtagelse under graviditet vides disse lægemidler at kunne forårsage misdannelser hos fosteret og udviklingsforstyrrelser efter fødslen.
- Skønt der tidligere er taget skridt til at oplyse kvinder bedre om disse risici og fraråde brugen af valproat hos piger og kvinder, medmindre der ikke findes noget alternativ, må det konstateres, at disse oplysninger stadig ikke når ud til patienterne.
- Lægemidler indeholdende valproat er derfor nu kontraindiceret (dvs. må ikke anvendes) hos piger og kvinder, der kan få børn, medmindre betingelserne i et særligt **program til forebyggelse af graviditet** bliver fulgt. Disse omfatter:
 - *en vurdering af hver patients mulighed for at blive gravid*
 - *graviditetstest før påbegyndelse af behandlingen og efter behov under behandlingen*
 - *rådgivning om risiciene ved behandling med valproat og nødvendigheden af effektiv prævention under hele behandlingen*
 - *gennemgang af den igangværende behandling af en specialist mindst en gang om året*
 - *indførelse af en ny formular til risikoanerkendelse, som patienter og ordinerende læger gennemgår ved hver sådan årlig undersøgelse, hvor de bekræfter, at der er givet tilbørlig rådgivning, og at denne er forstået.*
- Ligesom tidligere må behandling med valproat aldrig påbegyndes, medmindre andre behandlinger ikke er egnede, hvilket ligeledes gælder for unge piger, der endnu ikke er nået pubertetsalderen.
- Ved **graviditet** er valproat kontraindiceret, og for kvinder, der planlægger graviditet, bør der på baggrund af relevant specialistrådgivning træffes afgørelse om anden behandling. Der kan dog være enkelte kvinder med epilepsi, for hvem der ikke findes anden behandling end valproat, og disse bør støttes og rådgives tilstrækkeligt.
- Der vil blive foretaget ændringer af **produktinformationen** (indlægssedlen for patienter og produktresuméet for sundhedspersonale) svarende til disse nye vilkår, og ligeledes af lægemidlets pakning, herunder en **visuel advarsel** i form af en indrammet tekst, eventuelt ledsaget af andre elementer, såsom et symbol. De enkelte landes lægemiddelmyndigheder skal godkende de nærmere detaljer vedrørende den visuelle advarsel på baggrund af den nationale situation.
- **Oplysningsmateriale** i form af vejledninger til patienter og læger skal ligeledes ajourføres, så det afspejler den nuværende situation, og skal indeholde alderstilpasset rådgivning. Derudover vil der være et **patientadvarselkort**, som er vedhæftet pakningen, og som apotekspersonalet kan gennemgå sammen med patienten, når lægemidlet udleveres.
- Det er vigtigt, at patienten drøfter eventuelle betænkeligheder vedrørende sine lægemidler med en relevant sundhedsperson. **Kvinder og piger, som har fået ordineret valproate, må ikke holde**

op med at tage lægemidlet uden at have talt med lægen, da de derved kan påføre skader på sig selv og et eventuelt ufødt barn.

- Sundhedspersoner vil senere modtage yderligere oplysninger på nationalt plan, efterhånden som anbefalingerne gennemføres.

De virksomheder, der markedsfører valproat, skal foretage **yderligere undersøgelser** til karakterisering af arten og omfanget af de risici, der er forbundet med valproat, og løbende overvåge anvendelsen af valproat og de langsigtede virkninger som følge af berørte graviditeter. Hertil hører spørgeundersøgelser blandt sundhedspersonale og patienter til vurdering af de nye foranstaltningers rækkevidde og effektivitet, anvendelse af data fra eksisterende registre til yderligere karakterisering af misdannelser, der betegnes føtalt antikonvulsivum-syndrom, hos børn af mødre, der har fået valproat under graviditeten, og sammenligning med andre antiepileptiske lægemidler. Det omfatter desuden en retrospektiv observationsundersøgelse af eventuel sammenhæng mellem eksponering af mænd for valproat og risikoen for, at deres afkom får misdannelser og udviklingsforstyrrelser, herunder autisme, samt en observationsundersøgelse til vurdering og fastlæggelse af den bedste praksis for ophør med og skift fra valproat.

Alle virksomheder, der markedsfører sådanne lægemidler, skal derudover have indført en **risikostyringsplan** med beskrivelse af, hvilke forholdsregler der træffes for at sikre, at lægemidlet anvendes så sikkert som muligt.

Grundlaget for anbefalingerne

Forholdsreglerne er baseret på en gennemgang af foreliggende videnskabelige data, herunder undersøgelser af lægemiddelanvendelse og klinisk og laboratoriebaseret dokumentation for lægemidlets virkninger. Under gennemgangen konsulterede PRAC desuden i meget vidt omfang sundhedspersonale og patienter, herunder kvinder og deres børn, der har været omfattet af anvendelse af valproat under graviditeten, gennem skriftlige indgivelser, ekspertmøder, møder med interessenter (herunder sundhedspersonale, patientorganisationer, patienter og deres familie) og via en [offentlig høring](#).

Mere om lægemidlet

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

Det aktive indholdsstof i disse lægemidler kan være valproinsyre, magnesiumvalproat, natriumvalproat, valproatseminatrium eller valpromid.

Lægemidler indeholdende valproat er godkendt via nationale procedurer i alle EU's medlemsstater samt Norge og Island. De markedsføres under en række handelsnavne, herunder: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro og Valprolek.

Mere om proceduren

Gennemgangen af lægemidler indeholdende valproat blev indledt den 9. marts 2017 på anmodning af den franske lægemiddelstyrelse i henhold til [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev først foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte et sæt henstillinger. PRAC's henstillinger blev overgivet til Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), som vedtog et standpunkt. CMDh er en lægemiddelmmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater samt Island, Liechtenstein og Norge. CMDh er ansvarligt for at sikre ensartede sikkerhedsstandarder i hele EU for lægemidler, der godkendes via nationale procedurer.

Da CMDh's standpunkt blev vedtaget ved en flertalsafgørelse, blev det fremsendt til Europa-Kommissionen, som vedtog en retligt bindende afgørelse for hele EU den 31.5.2018.