



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.05.2018
EMA/375438/2018

Nieuwe maatregelen ter vermijding van blootstelling aan valproaat bij zwangerschap onderschreven

Vertegenwoordigers van de lidstaten komen nieuwe beperkingen en zwangerschapspreventieprogramma overeen

Op 21 maart 2018 onderschreef de CMD(h)¹ nieuwe maatregelen om te vermijden dat baby's in de baarmoeder worden blootgesteld aan geneesmiddelen die valproaat bevatten, omdat blootgestelde baby's een hoog risico lopen op misvormingen en ontwikkelingsproblemen.

Geneesmiddelen die valproaat bevatten zijn in de EU nationaal goedgekeurd voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis en in sommige landen voor de preventie van migraine. De nieuwe maatregelen omvatten een verbod op het gebruik van dergelijke geneesmiddelen voor migraine of bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap en een verbod op het gebruik ervan voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap tenzij er geen andere effectieve behandeling beschikbaar is.

Daarnaast mogen de geneesmiddelen niet worden gebruikt bij vrouwen of meisjes die kinderen kunnen krijgen, tenzij wordt voldaan aan de voorwaarden van een nieuw zwangerschapspreventieprogramma. Het programma is ontwikkeld om ervoor te zorgen dat patiënten volledig bewust worden gemaakt van de risico's en de noodzaak om zwangerschap te voorkomen.

Er dient ook een visuele waarschuwing voor de zwangerschapsrisico's (in de vorm van tekst in een kader, mogelijk in combinatie met andere elementen zoals een waarschuwingssymbool) op de verpakking van de geneesmiddelen te worden weergegeven en er moeten waarschuwingen worden opgenomen op de patiëntenkaart die aan de doos wordt vastgehecht en telkens samen met het geneesmiddel wordt verstrekt.

De CMD(h) was het met het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA, dat een beoordeling uitvoerde en een aanbeveling deed voor de nieuwe maatregelen, eens dat, ondanks [eerdere aanbevelingen](#) die erop gericht waren patiënten beter te informeren over de risico's van deze geneesmiddelen, nog steeds niet altijd tijdig de juiste informatie aan vrouwen wordt verstrekt. De door de CMD(h) onderschreven nieuwe maatregelen versterken derhalve eerdere beperkingen van het gebruik van valproaat en de vereiste om vrouwen over het risico te informeren.

¹ De CMD(h) is een regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen waarin de lidstaten van de Europese Unie, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn.



Bedrijven die deze geneesmiddelen in de handel brengen zijn ook verplicht aanvullend onderzoek uit te voeren naar de aard en omvang van de risico's en om het gebruik van valproaat en de langetermijneffecten ervan bij blootgestelde zwangerschappen te controleren.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen overeen werd gekomen, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die een definitief juridisch bindend besluit nam dat geldig is in de hele EU.

Informatie voor patiënten en professionele zorgverleners

- Geneesmiddelen die valproaat bevatten zijn al vele jaren in de EU verkrijgbaar voor de behandeling van epilepsie, bipolaire stoornis en in sommige landen migraine. Het is bekend dat deze middelen bij gebruik tijdens de zwangerschap kunnen leiden tot misvormingen bij de baby en ontwikkelingsproblemen na de geboorte.
- Hoewel er eerder stappen zijn ondernomen om vrouwen beter over deze risico's te informeren en het gebruik van valproaat bij meisjes en vrouwen te ontmoedigen tenzij er geen alternatief beschikbaar was, blijkt uit het bewijsmateriaal dat deze informatie patiënten nog steeds niet bereikt.
- Geneesmiddelen die valproaat bevatten zijn nu dus gecontra-indiceerd, d.w.z. ze mogen niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tenzij wordt voldaan aan de voorwaarden van een speciaal **zwangerschapspreventieprogramma**. Het betreft hierbij:
 - een *beoordeling* of de patiënt zwanger kan worden;
 - *zwangerschapstests* voorafgaand aan en tijdens de behandeling, naar behoefte;
 - *voorlichting* over de risico's van de behandeling met valproaat en de noodzaak van *effectieve anticonceptie* gedurende de hele behandeling;
 - ten minste eenmaal per jaar een *beoordeling van de lopende behandeling* door een specialist;
 - invoering van een nieuw *risicobevestigingsformulier* dat patiënten en voorschrijvers bij iedere jaarlijkse beoordeling dienen door te nemen en waarmee wordt bevestigd dat passend advies is gegeven en ook is begrepen.
- Zoals voorheen mag de behandeling met valproaat uitsluitend worden gestart als alternatieve behandelingen niet geschikt zijn, ook bij meisjes die de puberteit nog niet bereikt hebben.
- Bij **zwangerschap** is valproaat gecontra-indiceerd en bij vrouwen die zwanger willen worden, moet voor een alternatieve behandeling worden gekozen, waarbij een specialist dient te worden geraadpleegd; mogelijk is er echter een klein aantal vrouwen met epilepsie voor wie geen geschikt alternatief voor valproaat beschikbaar is en die passende ondersteuning en begeleiding dienen te krijgen.
- Deze nieuwe voorwaarden zullen in de **productinformatie** (de bijsluiter voor patiënten en de SPC voor professionele zorgverleners) worden opgenomen en de verpakking van het geneesmiddel zal worden voorzien van een **visuele waarschuwing** in de vorm van tekst in een kader, mogelijk in combinatie met andere elementen zoals een symbool. De geneesmiddeleninstanties in de afzonderlijke landen zullen passende details van de visuele waarschuwing goedkeuren, afgestemd op de situatie in het desbetreffende land.

- **Voorlichtingsmateriaal** in de vorm van handleidingen voor patiënten en artsen zal ook aan de huidige situatie worden aangepast en worden voorzien van op de leeftijd afgestemd advies. Daarnaast wordt er een **waarschuwingskaart voor patiënten** aan de verpakking vastgehecht zodat apothekers die met de patiënt kunnen doornemen wanneer het geneesmiddel wordt verstrekt.
- Het is belangrijk dat patiënten bezorgdheid over hun medicatie met de juiste professionele zorgverlener bespreken. **Vrouwen en meisjes aan wie valproaat is voorgeschreven, mogen alleen stoppen met de behandeling na overleg met hun arts, omdat zij anders zichzelf of een ongeboren kind in gevaar kunnen brengen.**
- Professionele zorgverleners zullen te zijner tijd verdere informatie op nationaal niveau ontvangen als de aanbevelingen ten uitvoer worden gelegd.

De bedrijven die valproaat in de handel brengen, moeten **verder onderzoek** uitvoeren om de aard en de omvang van de risico's in verband met het gebruik van valproaat te karakteriseren en het gebruik van valproaat en de langetermijneffecten ervan bij blootgestelde zwangerschappen te controleren. Het gaat hierbij om enquêtes onder professionele zorgverleners en patiënten om het bereik en de effectiviteit van de nieuwe maatregelen te beoordelen, en het gebruik van gegevens uit bestaande registers om de misvormingen aangeduid als foetaal anticonvulsivumsyndroom bij kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap valproaat gebruikte, verder te karakteriseren en te vergelijken met andere anti-epileptica. Het betreft ook een retrospectief observationeel onderzoek naar het verband tussen de blootstelling van mannen aan valproaat en het risico op misvormingen en ontwikkelingsstoornissen waaronder autisme bij hun nakomelingen en een observationeel onderzoek om de beste praktijk voor stopzetting van de behandeling met valproaat en overschakeling op een andere behandeling te beoordelen en vast te stellen.

Daarnaast dienen alle bedrijven die dergelijke geneesmiddelen in de handel brengen te beschikken over een **risicobeheerplan** waarin de maatregelen worden beschreven die zijn genomen om een zo veilig mogelijk gebruik van het geneesmiddel te garanderen.

Basis voor de aanbevelingen

De maatregelen zijn gebaseerd op een beoordeling van beschikbaar wetenschappelijk bewijs, waaronder onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing en bewijs van de effecten van het geneesmiddel afkomstig uit klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek. Tijdens de beoordeling raadpleegde het PRAC ook zeer uitgebreid professionele zorgverleners en patiënten, waaronder vrouwen en hun kinderen die tijdens de zwangerschap aan valproaat waren blootgesteld, door middel van schriftelijke opmerkingen, bijeenkomsten van deskundigen en bijeenkomsten met belanghebbenden (waaronder professionele zorgverleners, patiëntenorganisaties en patiënten en hun families), en via een [openbare hoorzitting](#).

Meer over het geneesmiddel

Geneesmiddelen die valproaat bevatten worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis. In een aantal EU-lidstaten zijn ze ook goedgekeurd voor de preventie van migraine.

De werkzame stof in deze geneesmiddelen kan valproïnezuur, magnesiumvalproaat, natriumvalproaat, semi-natriumvalproaat of valpromide zijn.

Geneesmiddelen die valproaat bevatten zijn via nationale procedures toegelaten in alle EU-lidstaten en in Noorwegen en IJsland. Zij zijn in de handel onder verschillende merknamen, zoals: 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 en Valprolek.

Meer over de procedure

De beoordeling van geneesmiddelen die valproaat bevatten werd op 9 maart 2017 in gang gezet op verzoek van het Franse geneesmiddelenbureau ANSM krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen deed. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een standpunt bepaalde. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen werd bepaald, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die op 31 mei 2018 een EU-breed juridisch bindend besluit nam.