



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.5.2018
EMA/375438/2018

Nya åtgärder för att undvika exponering för valproat under graviditeten har godkänts

Medlemsstatens representanter enas om nya restriktioner och graviditetsförebyggande program

Den 21 mars 2018 godkände CMD(h)¹ nya åtgärder för att undvika spädbarns exponering för valproat-läkemedel i livmodern, eftersom exponerade spädbarn löper hög risk för missbildningar och utvecklingsproblem.

Valproat-innehållande läkemedel har godkänts nationellt inom EU för behandling av epilepsi och bipolär sjukdom och i vissa länder för förebyggande av migrän. I de nya åtgärderna ingår ett förbud mot användning av dessa läkemedel mot migrän eller bipolär sjukdom under graviditet, samt ett förbud mot behandling av epilepsi under graviditet utom i de fall då det saknas andra tillgängliga effektiva behandlingar.

Vidare får inte läkemedlen ges till någon kvinna eller flicka som kan få barn om inte villkoren i ett nytt graviditetsförebyggande program är uppfyllda. Programmet är utformat för att patienterna ska göras fullt medvetna om riskerna och behovet av att undvika graviditet.

En visuell varning för graviditetsrisker (i form av en textruta med andra möjliga inslag såsom en varningssymbol) måste också placeras på läkemedlens förpackning, och varningar ska tas med på patientkortet som fästs på kartongen och medföljer läkemedlet varje gång det lämnas ut.

CMD(h) var enig med EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), som utförde en granskning och rekommenderade de nya åtgärderna, om att kvinnor fortfarande inte alltid får rätt information i rätt tid, trots [tidigare rekommendationer](#) om att bättre informera patienterna om riskerna med dessa läkemedel. De nya åtgärderna som godkändes av CMD(h) stärker därför de tidigare restriktionerna för användning av valproat och kraven att informera kvinnorna om risken.

Företagen som marknadsför dessa läkemedel måste även utföra kompletterande studier om riskernas typ och omfattning samt övervaka användningen av valproat och de långsiktiga effekterna av påverkade graviditeter.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs med majoritet skickades den till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

¹ CMD(h) är ett kontrollorgan för läkemedel som företräder EU:s medlemsstater, Island, Liechtenstein och Norge.



Information till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal

- Valproat-innehållande läkemedel har i många år varit tillgängliga i EU:s länder för behandling av epilepsi, bipolär sjukdom och i vissa länder för behandling av migrän. Det är känt att de kan orsaka missbildningar hos spädbarn och utvecklingsstörningar efter födelsen om de tas under graviditeten.
- Trots att åtgärder tidigare vidtagits för att bättre informera kvinnor om dessa risker och motverka användningen av valproat hos flickor och kvinnor utom i de fall då det saknas alternativ, visar beläggen att denna information fortfarande inte når fram till patienterna.
- Valproat-läkemedel är därför nu kontraindicerade, dvs. får inte användas, hos flickor och kvinnor som kan få barn om inte villkoren i ett särskilt **graviditetsförebyggande program** följs. De inbegriper följande:
 - en *bedömning* av varje patients möjlighet att bli gravid,
 - *graviditetstester* före och under behandlingen efter behov,
 - *rådgivning* om riskerna med valproat-behandling och behovet av *en effektiv preventivmetod* under hela behandlingen,
 - en *granskning av pågående behandling* av en specialist minst varje år,
 - införandet av ett nytt *riskbekräftelseformulär* som patienter och förskrivare kommer att gå igenom vid varje sådan årlig granskning för att bekräfta att lämpliga råd mottagits och förståtts.
- Liksom förut får valproat-behandling endast inledas när alternativa behandlingar inte är lämpliga, också hos unga flickor före puberteten.
- Valproat är kontraindicerat vid **graviditet** och en alternativ behandling bör beslutas, med lämplig specialistkonsultation, för kvinnor som planerar att bli gravida. Emellertid kan det finnas ett litet antal kvinnor med epilepsi som saknar lämplig alternativ behandling till valproat och som bör få passande stöd och rådgivning.
- Ändringar kommer att göras i **produktinformationen** (bipacksedeln för patienter och produktresumén för hälso- och sjukvårdspersonal) så att den återger dessa nya villkor, liksom på läkemedelsförpackningen, t.ex. en **visuell varning** i form av en textruta som kan åtföljas av andra inslag såsom en symbol. De enskilda ländernas läkemedelsmyndigheter kommer att godkänna lämpliga detaljer i den visuella varningen för deras nationella situation.
- **Utbildningsmaterial** i form av vägledningar för patienter och läkare kommer också att uppdateras för att återge den aktuella situationen och ge åldersanpassade råd. Ett **patientinformationskort** kommer även att fästas vid förpackningen så att apotekspersonalen kan gå igenom det med patienten när läkemedlet lämnas ut.
- Det är viktigt att patienterna diskuterar de farhågor de kan ha över sitt läkemedel med lämplig hälso- och sjukvårdspersonal. **Kvinnor och flickor som har ordinerats valproat ska inte sluta ta sitt läkemedel utan att rådfråga läkare, eftersom detta kan göra att de själva eller ett ofött barn skadas.**
- Hälso- och sjukvårdspersonalen ska få ytterligare information på nationell nivå vid ett senare tillfälle när rekommendationerna genomförs.

Företagen som marknadsför valproat måste utföra **ytterligare studier** för att karakterisera typen och omfattningen av de risker som valproat medför och övervaka pågående användning av valproat och de långsiktiga effekterna av påverkade graviditeter. Detta ska innebära enkätundersökningar av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter för att bedöma de nya åtgärdernas räckvidd och effektivitet, och användning av data från befintliga register för att ytterligare karakterisera de missbildningar som kallas fetalt antikonvulsivt syndrom hos barn vars mödrar har tagit valproat under graviditeten och hur detta kan jämföras med andra läkemedel mot epilepsi. Det ska även innebära en retrospektiv observationsstudie för att undersöka sambandet mellan exponering för valproat hos män och risken för missbildningar och utvecklingsstörningar såsom autism hos avkomman, samt en observationsstudie för att utvärdera och identifiera bästa praxis för utsättning och byte av valproat-behandling.

Alla företag som marknadsför sådana läkemedel måste dessutom ha inrättat en **riskhanteringsplan** som specificerar de åtgärder som vidtagits för att ett läkemedel ska användas så säkert som möjligt.

Grund för rekommendationerna

Åtgärderna bygger på en granskning av tillgängliga vetenskapliga rön, inräknat studier av läkemedelsanvändning och kliniska och laboriemässiga rön för läkemedlets effekter. Under granskningen rådgjorde PRAC även mycket brett med hälso- och sjukvårdspersonal och patienter, bland annat kvinnor och deras barn som påverkats av användningen av valproat under graviditeten, genom skriftligt inlämnade uppgifter, expertmöten, möten med berörda parter (inräknat hälso- och sjukvårdspersonal, patientorganisationer, patienter och deras familjer), och via en [offentlig utfrågning](#).

Mer om läkemedlet

Valproat-läkemedel används för att behandla epilepsi och bipolär sjukdom. I vissa medlemsstater i EU har de även godkänts för förebyggande av migränhuvudvärk.

Den aktiva substansen i dessa läkemedel kan vara valproinsyra, magnesiumvalproat, natriumvalproat, valproatseminatrium eller valpromid.

Valproat-läkemedel har godkänts genom nationella förfaranden i alla medlemsstater i EU och i Norge och Island. De marknadsförs under flera produktnamn såsom: 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 och Valprolek.

Mer om förfarandet

Granskningen av valproat-innehållande läkemedel inleddes den 9 mars 2017 på begäran av Frankrikes läkemedelsmyndighet ANSM enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, vilken lämnade en rad rekommendationer. PRAC:s rekommendationer lämnades in till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), som antog en ståndpunkt. CMD(h) är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av

harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs med majoritet skickades den till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett EU-omfattande rättsligt bindande beslut den 31 maj 2018.