



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 november 2014
EMA/709243/2014

CMD(h) har enats om att förstärka varningarna om användning av valproat-läkemedel till kvinnor och flickor

Kvinnor kommer att bli bättre informerade om riskerna med valproat vid graviditet och behovet av preventivmetod

CMD(h) (*), ett tillsynsorgan som företräder EU:s medlemsstater, har enats om att förstärka varningarna om användningen av läkemedel innehållande valproat till kvinnor och flickor till följd av risken för missbildningar och utvecklingsproblem hos spädbarn som exponeras för valproat i livmodern. Varningarna ska säkerställa att patienterna är medvetna om riskerna och att de tar valproat bara när det är absolut nödvändigt.

Läkarna i EU rekommenderas nu att inte förskriva valproat för epilepsi eller bipolär sjukdom till gravida kvinnor, till kvinnor som kan bli gravida eller till flickor om inte andra behandlingar är ineffektiva eller inte tolereras. De som inte har någon annan möjlighet än att välja valproat vid epilepsi eller bipolär sjukdom bör informeras om användningen av en effektiv preventivmetod och behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla dessa sjukdomar.

Kvinnor och flickor som har ordinerats valproat bör inte sluta ta läkemedlet utan att rådfråga sin läkare, eftersom detta kan göra att de själva eller ett ofött barn skadas.

I länder där läkemedel innehållande valproat också är godkända för förebyggandet av migrän får inte valproat ges i detta syfte till gravida kvinnor, och läkare ska utesluta graviditet innan de inleder förebyggande behandling för migrän. Läkare får inte förskriva valproat för förebyggande av migrän till kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.

Dessa rekommendationer ges till följd av en granskning av aktuella studier som visar på utvecklingsproblem hos upp till 30–40 procent av förskolebarn som exponerats för valproat i livmodern, med försenad gång- och talfärdighet, minnesproblem, svårighet med tal och språk och nedsatt intellektuell förmåga.^{1,2,3,4,5}

Tidigare uppgifter har visat att barn som exponerats för valproat i livmodern även löper ökad risk för autistiskt spektrumsvårigheter (cirka tre gånger ökad risk än i den allmänna befolkningen) och barndomsautism (cirka fem gånger ökad risk än i den allmänna befolkningen). Det finns även begränsade uppgifter som tyder på en högre sannolikhet för att barn som exponerats för valproat i

* Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel



livmodern kan utveckla symtom på ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning).^{6,7,8}

Dessutom har barn som exponerats för valproat i livmodern en cirka 11 procent högre risk för missbildningar vid födseln (t.ex. neuralrörsdefekter och kluven gom)⁹ jämfört med en risk på 2 till 3 procent för barn i den allmänna befolkningen.

Läkare ska säkerställa att deras patienter är tillräckligt informerade om riskerna med att ta valproat under graviditeten, och ska regelbundet granska behovet av behandling hos kvinnliga patienter som kan få barn. Läkare ska även ompröva nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande valproat för alla kvinnliga patienter som blir eller planerar att bli gravida och för flickor som kommer in i puberteten.

Granskningen av valproat utfördes av PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), som är Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, efter vilken CMD(h) godkände PRAC:s rekommendationer.

Rekommendationerna om användning av valproat till kvinnor och flickor kommer att genomföras av medlemsstaterna enligt en avtalad tidtabell.

Information till patienter

- **Sluta inte ta ditt valproat-läkemedel utan att rådfråga din läkare, eftersom detta kan göra att du eller ett ofött barn skadas.**
- Läkemedel innehållande valproat kan orsaka missbildningar och problem med barns tidiga utveckling om de exponeras för dessa läkemedel i livmodern.
- Om du blir gravid bör du använda en effektiv preventivmetod. Tala med din läkare om du har några frågor om vilken preventivmetod som är lämplig för dig.
- Tala genast om för läkaren om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kommer omedelbart att granska din behandling.
- Om du har några frågor om din behandling eller preventivmetod bör du tala med din läkare eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

Efter en utvärdering av uppgifterna om riskerna vid användning av valproat under graviditeten har rekommendationerna för användning av valproat till kvinnor och flickor uppdaterats:

- För behandling av epilepsi och bipolär sjukdom hos kvinnliga patienter som kan få barn.
 - Förskriv endast läkemedel innehållande valproat för epilepsi och bipolär sjukdom om andra behandlingar är ineffektiva eller inte tolereras.
 - Informera patienter som tar läkemedel innehållande valproat om effektiva preventivmetoder under deras behandling.
 - Se till att behandlingen av epilepsi och bipolär sjukdom övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla dessa sjukdomar.
 - Överväg alternativa behandlingar om en kvinnlig patient blir eller planerar att bli gravid under valproat-behandlingen. Granska regelbundet behovet av behandling och ompröva nytta-

riskförhållandet för kvinnliga patienter som tar valproat och för flickor som kommer in i puberteten.

- Informera patienterna om riskerna med att ta valproat under graviditeten.
- För förebyggande av migrän (i länder där denna användning är godkänd).
 - Förskriv inte valproat till kvinnliga patienter som kan få barn om de inte använder effektiva preventivmetoder eller om de redan är gravida – sådan användning är nu kontraindicerad.
 - Uteslut graviditet innan en kvinnlig patient sätts in på valproat-behandling för migrän.
 - Avbryt valproat-behandlingen om en kvinnlig patient blir gravid eller planerar att bli gravid.
 - Se till att kvinnliga patienter som kan bli gravida är medvetna om att de måste hålla sig till sin preventivmetod under hela behandlingen.
 - Informera patienterna om riskerna med att ta valproat under graviditeten.

Vårdpersonal i EU kommer att få ett direktadresserat informationsbrev plus kompletterande utbildningsmaterial som gäller dessa rekommendationer.

Referensdokument

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 valproate 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 valproate 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 6 years. *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.

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.

De aktiva substanserna är listade på förpackningarna som valproinsyra, 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, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil och Valhel.

Mer om förfarandet

Granskningen av valproat-läkemedel inleddes i oktober 2013 på begäran av Storbritanniens MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, efter att nya uppgifter publicerats om riskerna för missbildningar och utvecklingsproblem hos spädbarn som exponerats för valproat i livmodern.

Uppgifterna granskades först av PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, som fastställde en rad rekommendationer. Eftersom alla valproat-läkemedel i EU har godkänts nationellt lämnades PRAC:s rekommendationer vidare till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), för antagandet av en ståndpunkt. CMD(h), ett organ som företräder EU:s medlemsstater, ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer inom hela EU för läkemedel som har godkänts genom nationella förfaranden.

CMD(h):s ståndpunkt antogs med konsensus, och rekommendationerna om användning av valproat till kvinnor och flickor kommer att genomföras av medlemsstaterna enligt en avtalad tidtabell.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu