



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 november 2014
EMA/709243/2014

CMD(h) besluit waarschuwingen voor het gebruik van valproaat bij vrouwen en meisjes aan te scherpen

Betere informatie voor vrouwen over de risico's van valproaat in de zwangerschap en het belang van anticonceptie.

De CMD(h)*, een regelgevende instantie waarin de EU-lidstaten vertegenwoordigd zijn, heeft besloten om de waarschuwingen over het gebruik van valproaat-bevattende geneesmiddelen door vrouwen en meisjes aan te scherpen wegens het risico van aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsproblemen bij kinderen die in de baarmoeder blootgesteld zijn aan valproaat. De waarschuwingen moeten ervoor zorgen dat de patiënten zich bewust zijn van de risico's en valproaat alleen gebruiken als het echt nodig is.

Artsen in de EU hebben het advies gekregen om zwangere vrouwen, vrouwen in de vruchtbare levensfase en meisjes geen valproaat voor te schrijven voor epilepsie en bipolaire stoornis, tenzij andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet verdragen worden. Vrouwen met epilepsie of bipolaire stoornis voor wie valproaat de enige behandelmogelijkheid is, krijgen het dringende advies om een betrouwbaar anticonceptiemiddel te gebruiken en de behandeling moet ingesteld en gecontroleerd worden door een arts met ervaring in de behandeling van deze aandoeningen.

Vrouwen en meisjes die valproaat gebruiken mogen alleen stoppen met de behandeling na overleg met hun arts, omdat zij anders zichzelf of een ongeborn kind in gevaar kunnen brengen.

In landen waar valproaat-bevattende geneesmiddelen ook toegelaten zijn voor de preventie van migraine, mag valproaat niet voor dit doel worden gebruikt door zwangere vrouwen en de arts moet een zwangerschap uitsluiten voordat preventieve behandeling voor migraine gestart mag worden. Artsen mogen valproaat niet voorschrijven voor migrainepreventie aan vrouwen die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken.

Deze aanbevelingen volgen op een review van recente studies waarin wordt aangetoond dat 30 tot 40% van de peuters en kleuters die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat, ontwikkelingsproblemen heeft zoals vertraagde ontwikkeling van het lopen en praten, geheugenproblemen, spraak- en taalproblemen en verminderde intellectuele vermogens.^{1,2,3,4,5}

Eerdere gegevens hebben aangetoond dat kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat, ook een verhoogde kans hebben op een aandoening uit het autistisch spectrum (ongeveer

* Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures - humaan



driemaal zo hoog als in de gehele bevolking) en infantiel autisme (vijfmaal zo hoog). Uit beperkte gegevens kan worden opgemaakt dat kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat, een verhoogde kans hebben op symptomen van ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder)⁹.

Bovendien hebben kinderen die in de baarmoeder aan valproaat zijn blootgesteld een kans van ongeveer 11% op aangeboren afwijkingen (sluitingsdefecten van de neurale buis en gehemeltespheet)⁹. In de totale bevolking is dit risico 2 tot 3%.

Artsen moeten hun patiënten informeren over de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap en zij moeten regelmatig overwegen of hun vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase deze behandeling nodig hebben. Regelmatige herbeoordeling van de baten/risicobalans van valproaat-bevattende geneesmiddelen wordt aanbevolen bij alle vrouwen die zwanger (willen) worden en bij meisjes in de puberteit.

De review van valproaat werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van EMA, waarna de CMDh de aanbevelingen van het PRAC bevestigde.

De aanbevelingen voor het gebruik van valproaat door vrouwen en meisjes worden door de EU-lidstaten ten uitvoer gebracht volgens een overeengekomen tijdschema.

Informatie voor patiënten

- **Stop niet met het gebruik van valproaat zonder overleg met de arts, want dat kan schade toebrengen aan uzelf of aan een ongeboren kind.**
- Het gebruik van valproaat-bevattende geneesmiddelen kan leiden tot aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsproblemen bij kinderen die in de baarmoeder aan deze geneesmiddelen zijn blootgesteld.
- Vrouwen in de vruchtbare levensfase moeten daarom een betrouwbaar voorbehoedsmiddel gebruiken. Neem contact op met uw arts als u vragen hebt over het juiste voorbehoedsmiddel.
- Vertel het uw arts al u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Uw arts zal dan direct nagaan wat voor u de beste behandeling is.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt over uw behandeling of de keuze van een voorbehoedsmiddel.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Na beoordeling van de gegevens over de risico's van valproaatgebruik tijdens de zwangerschap zijn de aanbevelingen voor het gebruik van valproaat bij vrouwen en meisjes aangepast:

- Voor behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase
 - Schrijf valproaat-bevattende geneesmiddelen voor epilepsie en bipolaire stoornis alleen voor als andere middelen niet werkzaam zijn of niet verdragen worden.
 - Geef patiënten die valproaat-bevattende geneesmiddelen gebruiken het dringende advies om tijdens de behandeling een betrouwbare vorm van anticonceptie te gebruiken.

- Epilepsie of bipolaire stoornis mogen alleen met valproaat behandeld worden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van deze aandoeningen.
- Zoek naar andere vormen van behandeling als een vrouwelijke patiënt zwanger is of zwanger wil worden tijdens de behandeling met valproaat. Beoordeel regelmatig de noodzaak van de behandeling en de baten/risicobalans bij alle vrouwen en meisjes die in de puberteit.
- Informeer de patiënten over de risico's van valproaatgebruik tijdens de zwangerschap.
- Voor de behandeling van migraine (in landen waar dit gebruik is toegestaan)
 - Schrijf valproaat niet voor aan vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase als zij geen afdoende anticonceptie gebruiken of als zij al zwanger zijn - dit gebruik is nu gecontra-indiceerd.
 - Sluit zwangerschap uit voordat u een vrouwelijke patiënt valproaat voorschrijft voor de preventie van migraine.
 - Stop de behandeling met valproaat als de vrouw zwanger is of zwanger wil worden.
 - Zorg ervoor dat vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase weten dat zij tijdens de zwangerschap een betrouwbare vorm van anticonceptie moeten gebruiken.
 - Informeer de patiënten over de risico's van valproaatgebruik tijdens de zwangerschap.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in de EU krijgen een brief met aanvullend voorlichtingsmateriaal over deze aanbevelingen.

Referenties

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 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.

Meer over het geneesmiddel

Valproaat-bevattende geneesmiddelen 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 stoffen staan vermeld op de verpakking als valproïnezuur, natriumvalproaat, semi-natriumvalproaat of valpromide.

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, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil en Valhel.

Meer over de procedure

De review van valproaat-bevattende geneesmiddelen begon in oktober 2013 op verzoek van de regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen en medische producten (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) van het Verenigd Koninkrijk, krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG na de publicatie van nieuwe gegevens over het risico van aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsproblemen bij kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat.

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de onderzoek van veiligheidskwesties op het gebied van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen deed. Omdat valproaat-bevattende geneesmiddelen alle op nationaal niveau zijn toegelaten, werden de aanbevelingen van het PRAC toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een definitief standpunt bepaalde. De CMD(h), een orgaan dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt, is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die in de hele EU zijn toegelaten via nationale procedures.

De CMDh heeft met algemene stemmen een standpunt bepaald en de aanbevelingen over het gebruik van valproaat door vrouwen en meisjes worden door de EU-lidstaten ten uitvoer gebracht volgens een overeengekomen tijdschema.

Neem contact op met onze persvoorlichter

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu