



09.11.2018

Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über **wichtige neue Gegenanzeigen, verschärfte Warnhinweise und Maßnahmen zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft in Kenntnis setzen.**

Zusammenfassung

- **Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.**
- **Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40 % der Fälle) und angeborene Missbildungen (in ungefähr 10 % der Fälle).**
- **Es gelten während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter neue Gegenanzeigen:**
 - **Bei Epilepsie**
 - **ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.**
 - **ist Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie unten beschrieben) werden eingehalten.**
 - **Bei bipolaren Störungen**
 - **ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.**

- **ist Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie unten beschrieben) werden eingehalten.**
- **Zur Migräneprophylaxe (in Deutschland kein zugelassenes Anwendungsgebiet, aber verordnungsfähig entsprechend der Arzneimittel-Richtlinie [vgl. Anlage VI zum Abschnitt K in der Fassung vom 24.5.2018])**
 - **ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.**
 - **ist Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie unten beschrieben) werden eingehalten.**
- **Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die zurzeit Valproat anwenden, muss die Behandlung gegebenenfalls erneut beurteilt werden, um zu entscheiden, ob die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie unten beschrieben) eingehalten werden.**

Kernbotschaften des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen, und dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass sie sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass alle Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt werden.
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- dass die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat.

- dass die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen treffen auch auf Frauen zu, die zurzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dem verordnenden Arzt liegen triftige Gründe vor, die eine mögliche Schwangerschaft ausschließen.

Ausführlichere Anweisungen zu den folgenden Themen sind im Anhang dieses Briefes zu finden:

- die Anwendung von Valproat bei Mädchen,
- die Notwendigkeit, vor Einleitung einer Behandlung mit Valproat eine Schwangerschaft auszuschließen,
- die Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden,
- die jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten,
- die Verwendung des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung (zu Behandlungsbeginn und zur mindestens einmal jährlich stattfindenden Beurteilung der Behandlung),
- Vorgehensweise bezüglich der Behandlung mit Valproat zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsplanung und während der Schwangerschaft,
- besondere Maßnahmen seitens des Apothekers, wie etwa Bereitstellung der Patientenkarte.

Die Produktinformationen aller valproathaltigen Arzneimittel werden entsprechend angepasst und die äußeren Verpackungen sukzessive mit einem Warnhinweis versehen. Es wird empfohlen, dass Schwangere, die Valproat einnehmen, in das europäische Register für Schwangerschaften unter Antiepileptika (EURAP) oder vergleichbare Datensammlungen auf nationaler Ebene aufgenommen werden.

Schulungsmaterial

Um medizinischem Fachpersonal und Patienten/Betreuungspersonen dabei zu helfen, eine Valproat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden und über die Risiken von Valproat und die Anwendungsbedingungen zu informieren, steht folgendes Schulungsmaterial zur Verfügung: eine Patientenkarte, ein Leitfaden für Patienten, ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung sowie ein Leitfaden für verordnende Ärzte, Apotheker und anderes medizinisches Fachpersonal, das an der Betreuung von Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, beteiligt ist.

Das Schulungsmaterial zu Valproat ist u.a. unter www.bfarm.de/valproat zu finden.

Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, ist ein Leitfaden für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen. Ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung ist vom Spezialisten zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat zu verwenden.

Hintergrundinformationen

Im Jahr 2014 wurden die Warnhinweise und Anwendungseinschränkungen von valproathaltigen Arzneimitteln bei Frauen und Mädchen verschärft, um das Risiko von Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Neugeborenen, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, zu minimieren. Die Sicherheitsexperten der EMA, der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) haben jetzt die Auswirkung dieser Maßnahmen bewertet, nachdem Bedenken vorgebracht wurden, dass die Maßnahmen hinsichtlich der Aufklärung und angemessenen Verringerung der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft nicht ausreichend effektiv sind. Der PRAC befand, dass diese Bedenken begründet sind, und hat daher neue Maßnahmen eingeführt.

Risiko für Anomalien des Neugeborenen

Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit einem dosisabhängigen Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die Daten legen nahe, dass bei Einnahme von Valproat zur Behandlung von Epilepsie zusammen mit anderen Arzneimitteln ein höheres Risiko für Anomalien des Neugeborenen besteht, als wenn Valproat alleine eingenommen wird.

- Das Risiko für angeborene Missbildungen beträgt ca. 10 %, während Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40 % zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringe geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz und leiden unter Gedächtnisproblemen.^{1,2,3,4,5}
- Der Intelligenzquotient (IQ), der in einer Studie bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib gemessen wurde, war durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.⁶
- Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und kindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.⁷
- Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder, die im Mutterleib gegenüber Valproat exponiert waren, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln.⁸

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden:

an die Zulassungsinhaber oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet: <http://www.bfarm.de>>Pharmakovigilanz>Formulare oder per Post: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

Dieses Arzneimittel unterliegt der zusätzlichen Überwachung.

Kontaktinformationen des Unternehmens

Wenn Sie weitere Fragen zu valproathaltigen Arzneimitteln haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die in der Anlage aufgeführten pharmazeutischen Unternehmen. Relevante Abschnitte der Produktinformation, die überarbeitet worden sind, sind über die Webseiten der Zulassungsinhaber abrufbar oder können beim Zulassungsinhaber angefordert werden.

Zulassungsinhaber und Vertreiber von valproathaltigen Arzneimitteln in Deutschland:

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, www.1apharma.de

(Valproat - 1 A Pharma 150 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat - 1 A Pharma 300 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten; Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten; Valproat - 1 A Pharma 600 mg magensaftresistente Filmtabletten)

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.abz.de

(Valproat AbZ 300 mg Retardtabletten; Valproat AbZ 500 mg Retardtabletten; Valproat-CT 150 mg Filmtabletten; Valproat-CT 300 mg Filmtabletten; Valproat-CT 600 mg Filmtabletten; Valproat chrono-CT 300 mg Retardtabletten; Valproat chrono-CT 500 mg Retardtabletten)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, www.aliud.de

(Valpro AL 300 mg, Retardtabletten; Valpro AL 500 mg, Retardtabletten)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlin, www.aristo-pharma.de

(espa-valept 300 mg retard, Retardtablette; espa-valept 500 mg retard, Retardtablette; Valproat Aristo® 300 mg, magensaftresistente Filmtabletten; Valproat Aristo® 300 mg/g, Tropfen zum Einnehmen; Valproat Aristo 600 mg, magensaftresistente Filmtabletten)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, www.betapharm.de

(Valpro beta, Tropfen zum Einnehmen, Lösung; Valpro beta 150, magensaftresistente Filmtabletten; Valpro beta 300, magensaftresistente Filmtabletten; Valpro beta 600, magensaftresistente Filmtabletten; Valpro beta chrono 300 mg, Retardtabletten; Valpro beta chrono 500 mg, Retardtabletten)

biomo pharma GmbH, Josef-Dietzgen-Straße 3, 53773 Hennef, www.biomopharma.de

(Convulex 300, magensaftresistente Kapseln; Convulex 500 mg, magensaftresistente Kapseln ; valproat-biomo 300 mg, Retardtabletten, valproat-biomo 500 mg, Retardtabletten)

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de/produkte

(Orfiril 100 mg/ml Injektionslösung; Orfiril 150, 150 mg, magensaftresistentes Dragee; Orfiril 300, 300 mg, magensaftresistentes Dragee; Orfiril 600, 600 mg, magensaftresistentes Dragee; Orfiril long 1000 mg, Retard-Minitabletten; Orfiril long 150 mg, Hartkapseln, retardiert; Orfiril long 300 mg, Hartkapseln, retardiert; Orfiril long 500 mg, Retard-Minitabletten; Orfiril Saft 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Valproat chrono Desitin 300 mg Retardtabletten; Valproat chrono Desitin 500 mg Retardtabletten)

EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau, www.emramed.de

(Convulex 300 – 300 mg/magensaftresistente Kapsel, Convulex 500mg, Depakine 300 mg/ml Lösung)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, www.eurim.de

(Convulex 500 mg magensaftresistente Kapseln; Depakine 300 mg/ml Lösung; Orfiril Saft 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen)

Glenmark Arzneimittel GmbH, Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell, www.glenmark.de

(Valproat chrono Glenmark 300 mg Retardtabletten; Valproat chrono Glenmark 500 mg Retardtabletten)

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

(Valproat HEXAL 150 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL 300 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL 300 mg/ml Lösung; Valproat HEXAL 600 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL chrono 300 mg Retardtabletten;

Valproat HEXAL chrono 500 mg Retardtabletten)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com

(Convulex 300 mg, magensaftresistente Kapseln; Depakine 300mg/ml, Lösung zum Einnehmen; Orfiril Saft, 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen)

neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 23, 40764 Langenfeld, www.neuraxpharm.de

(Valproat-neuraxpharm 300 mg/ml, Lösung zum Einnehmen; Valproat-neuraxpharm 150 mg, magensaftresistente Tabletten; Valproat-neuraxpharm 300 mg, magensaftresistente Tabletten; Valproat-neuraxpharm 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen; Valproat-neuraxpharm 600 mg, magensaftresistente Tabletten; Valproat-neuraxpharm chrono 300 mg, Retardtabletten; Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg, Retardtabletten)

Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, www.ratiopharm.de

(Valproat-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten; Valproinsäure-ratiopharm 150 Filmtabletten; Valproinsäure-ratiopharm 300 Filmtabletten; Valproinsäure-ratiopharm 600 Filmtabletten; Valproinsäure-ratiopharm 300mg/ml Lösung)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860 , 65908 Frankfurt am Main, <https://mein.sanofi.de/>

(Ergenyl 150 mg; Ergenyl 300 mg; Ergenyl 500 mg; Ergenyl chrono 300 mg; Ergenyl chrono 500 mg; Ergenyl intravenös; Ergenyl vial; Ergenyl 300 mg/ml Lösung)

Stadapharm GmbH, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, www.stada.de

(Valproat STADA 300 mg, Retardtabletten; Valproat STADA 500 mg, Retardtabletten)

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, www.tad.de

(Valpro TAD chrono 300 mg; Valpro TAD chrono 500 mg; Valpro TAD, Lösung)

Winthrop Arzneimittel GmbH/Zentiva Pharma GmbH, Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt am Main, <http://mein.sanofi.de/produkte/Valproat-Chrono-Winthrop>

(Valproat Chrono Winthrop 300 mg Retardtabletten; Valproat Chrono Winthrop 500 mg Retardtabletten)

Anhang

Weitere Informationen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Die folgenden Informationen sind in Verbindung mit den Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, die im Brief weiter oben beschrieben werden, zu lesen.

Mädchen

- Valproat darf Mädchen oder Frauen im gebärfähigen Alter nicht verschrieben werden, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.
- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, umfassend über die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzig geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daran setzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während einer Schwangerschaft auszuschließen, darf mit der Behandlung mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter erst begonnen werden, wenn ein zuvor durchgeführter Schwangerschaftstest (Blutplasma-basierter Schwangerschaftstest) negativ ausgefallen ist und das Ergebnis durch medizinisches Fachpersonal bestätigt wurde.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, denen Valproat verschrieben wird, müssen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Diese Patientinnen müssen umfassend über schwangerschaftsverhütende Maßnahmen informiert werden und sollten an eine Beratungsstelle zur Empfängnisverhütung verwiesen werden, wenn sie keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. Mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung, wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei sie in diesen Prozess mit

einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

Der Spezialist hat mindestens einmal jährlich eine Beurteilung vorzunehmen, ob Valproat die geeignete Behandlung für die Patientin darstellt. Der Spezialist sollte das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung mit der Patientin besprechen und sicherstellen, dass sie den Inhalt verstanden hat.

Schwangerschaftsplanung

Für die Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen. Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Für die Indikation bipolare Störungen muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Valproat zur Behandlung von bipolaren Störungen kontraindiziert. Valproat ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Epilepsie kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit die Behandlung mit Valproat erneut beurteilt und alternative Behandlungsoptionen erwogen werden können. Während der Schwangerschaft stellen bei der Mutter auftretende tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus, verbunden mit Hypoxie, ein besonderes Risiko dar, welches zum Tod der Mutter und des ungeborenen Kindes führen kann.

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss, wird Folgendes empfohlen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Es kann ratsam sein, die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.

Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen. Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken⁹. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

Apotheker müssen sicherstellen, dass

- die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientinnen deren Inhalt verstehen.
- auf die Sicherheitshinweise verstärkt eingegangen wird, insbesondere auf die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.
- Patientinnen darüber informiert sind, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich einen Spezialisten aufzusuchen.
- Valproat in der Originalverpackung mit einem außen angebrachten Warnhinweis abgegeben wird. In einigen Ländern, in denen Valproat in Apotheken möglicherweise ausgepackt wird, ist das Auspacken zu vermeiden. In Situationen, in denen dies nicht zu vermeiden ist, müssen immer, sofern verfügbar, eine Kopie der Packungsbeilage, der Patientenkarte und der äußeren Verpackung mit abgegeben werden.

¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

² Bromley RL et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10): 2058–65.

³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643–647.

⁴ Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360(16): 1597–1605.

⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13): 229–236.

⁶ Meador KJ et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013 Mar; 12 (3): 244–52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703.

⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy and Behaviour* 2011; 22(2): 240–246.

⁹ Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug; 19(8): 803-7



Dezember 2014

Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach Abschluss einer europaweiten Evaluierung über wichtige neue Informationen und über verstärkte Sicherheitswarnungen in Bezug auf Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium und Valpromid), in Kenntnis setzen.

Zusammenfassung:

- **Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40 % der Fälle) und/oder angeborene Missbildungen (in ca. 10 % der Fälle).**
- **Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.**
- **Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/ einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/ der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.**
- **Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.**
- **Sie müssen sicherstellen, dass alle Patientinnen über Folgendes informiert sind und den Inhalt verstehen:**
 - **die mit Valproat während der Schwangerschaft verbundenen Risiken,**
 - **die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütung,**
 - **die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung,**
 - **die Notwendigkeit einer sofortigen Beratung, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird.**

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Empfehlungen

Risiko für Anomalien des Neugeborenen

Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit einem dosisabhängigen Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die Daten legen nahe, dass bei Einnahme von Valproat zur Behandlung von Epilepsie zusammen mit anderen Arzneimitteln ein höheres Risiko für Anomalien besteht, als wenn Valproat alleine eingenommen wird.

- Das Risiko für angeborene Missbildungen beträgt ca. 10 %, während Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40 % zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und/oder zu laufen, haben geringe geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz und leiden unter Gedächtnisproblemen^{1, 2, 3, 4, 5}.
- Der Intelligenzquotient (IQ), der in einer Studie bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib gemessen wurde, war durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren⁶.
- Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und kindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.
- Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder, die im Mutterleib gegenüber Valproat exponiert waren, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln^{7, 8, 9}.

Angesichts dieser Risiken sollte Valproat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nur zur Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist, z. B. in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.

Wenn Sie die Entscheidung treffen, einer Frau im gebärfähigen Alter Valproat zu verschreiben, muss diese Frau während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und im vollen Umfang über die Risiken für das ungeborene Kind informiert sein, falls sie während der Behandlung mit Valproat schwanger wird.

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, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

Behandlung während der Schwangerschaft

Falls eine Frau, die unter Epilepsie oder einer bipolaren Störung leidet und mit Valproat behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sollten alternative Behandlungen erwogen werden.

Bei Fortsetzung der Valproat-Behandlung während der Schwangerschaft:

- Es ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die tägliche Dosis in mehrere kleine Dosen aufzuteilen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Die Anwendung einer Retardformulierung kann anderen Darreichungsformen vorzuziehen sein.
- Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um die Entwicklung des Ungeborenen zu überwachen, einschließlich des möglichen Auftretens von Neuralrohrdefekten oder anderen Missbildungen.
- Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, welches bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch legt die verfügbare Evidenz nicht nahe, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

Die Produktinformation wird so aktualisiert, dass sie unsere aktuellen Kenntnisse über die verfügbare Evidenz wiedergibt und die neuen Informationen so klar wie möglich darlegt.

Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientinnen werden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt, um sie über die Risiken zu informieren, die mit der Gabe von Valproat an Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen verbunden sind. Diese sind als Anlage diesem Rote-Hand-Brief beigefügt und werden auf den Internetseiten der Zulassungsinhaber bereitgestellt.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in Verbindung mit der Anwendung von Valproat-haltigen Arzneimitteln stehen, an den pharmazeutischen Unternehmer (siehe unten) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > [Formulare](#) oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Telefax: (02 28)207-52 07

Dieses Arzneimittel unterliegt der zusätzlichen Überwachung.

Kontaktinformationen

Wenn Sie weitere Fragen zu Valproat-haltigen Arzneimitteln haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die in der Anlage aufgeführten pharmazeutischen Unternehmen. Relevante Abschnitte der Produktinformation, die überarbeitet worden sind, sind über die Webseiten der Zulassungsinhaber abrufbar oder können beim Zulassungsinhaber angefordert werden.

Anlagen

**Schulungsmaterialien (Leitfaden für medizinische Fachkräfte mit den Anlagen
Patienteninformationsbroschüre und Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung)**

Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland:

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, www.1apharma.de

(Valproat - 1 A Pharma 150 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat - 1 A Pharma 300 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten; Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten; Valproat - 1 A Pharma 600 mg magensaftresistente Filmtabletten)

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.abz.de

(Valproat AbZ 300 mg Retardtabletten; Valproat AbZ 500 mg Retardtabletten, Valproat-CT 150 mg Filmtabletten, Valproat-CT 300 mg Filmtabletten, Valproat-CT 600 mg Filmtabletten, Valproat chrono-CT 300 mg Retardtabletten, Valproat chrono-CT 500 mg Retardtabletten)

ACA Müller ADAG Pharma AG, Hauptstraße 99, 78244 Gottmadingen, www.aca-mueller.de

(Orfiril Saft, Lösung zum Einnehmen)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, www.aliud.de

(Valpro AL 300 mg Retardtabletten; Valpro AL 500 mg Retardtabletten)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlin, www.aristo-pharma.de

(espa-valept 300 mg retard; espa-valept 500 mg retard; Valproat Aristo 300 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat Aristo 300 mg/ g Tropfen zum Einnehmen; Valproat Aristo 600 mg magensaftresistente Filmtabletten)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, www.betapharm.de

(Valpro beta, Tropfen zum Einnehmen, Lösung; Valpro beta 150, Filmtabletten; Valpro beta 300, Filmtabletten; Valpro beta 600, Filmtabletten; Valpro beta chrono 300 mg Retardtabletten; Valpro beta chrono 500 mg Retardtabletten)

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de/produkte

(Orfiril 100mg/ml Injektionslösung; Orfiril 150; Orfiril 300; Orfiril 600; Orfiril long 1000 mg; Orfiril long 150 mg; Orfiril long 300 mg; Orfiril long 500 mg; Orfiril Saft; Valproat chrono Desitin 300mg Retardtabletten; Valproat chrono Desitin 500mg Retardtabletten)

Dolorgiet GmbH & Co.KG, Otto-von-Guericke-Str. 1, 53757 Sankt Augustin, www.dolorgiet.de

(Leptilan 150 mg; Leptilan 300 mg; Leptilan 600 mg)

EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau, www.emramed.de

(Convulex 300 - 300mg/magensaftresistente Kapsel, Convulex 500mg, Depakine 300mg/ml Lösung, Orfiril Saft)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, www.eurim.de

(Convulex 500 mg magensaftresistente Kapseln, Depakine 300 mg/ml Lösung sowie Orfiril Saft 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen)

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Österreich, www.gl-pharma.at

(Convulex 300 magensaftresistente Kapseln; Convulex 150 magensaftresistente Kapseln; Convulex 500 magensaftresistente Kapseln; Convulex Tropflösung; Convulex 300 mg Retardtabletten; Convulex 500 mg Retardtabletten)

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, www.heumann.de
(Valproat Heumann 150 mg magensaftresistente Tabletten; Valproat Heumann 300 mg magensaftresistente Tabletten; Valproat Heumann 600 mg magensaftresistente Tabletten; Valproat Heumann chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat Heumann chrono 500 mg Retardtabletten)

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Hozkirchen, www.hexal.de
(Valproat HEXAL 150 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL 300 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL 300 mg/ml Lösung; Valproat HEXAL 600 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat HEXAL chrono 500 mg Retardtabletten)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com
(Convulex 300 mg magensaftresistente Kapseln; Orfiril Saft, 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen)

Mylan dura GmbH, Wittichstr. 6, 64295 Darmstadt, www.mylan-dura.de/start
(valprodura 150mg, magensaftresistente Filmtabletten; valprodura 300mg magensaftresistente Filmtabletten; valprodura 600mg, magensaftresistente Filmtabletten)

neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 23, 40764 Langenfeld, www.neuraxpharm.de
(Valproat-neuraxpharm; Valproat-neuraxpharm 150 mg; Valproat-neuraxpharm 300 mg; Valproat-neuraxpharm 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Valproat-neuraxpharm 600 mg; Valproat-neuraxpharm chrono 300 mg; Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg)

Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, www.teva.de
(Valproat-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten; Valproinsäure- ratiopharm 150 Filmtabletten; Valproinsäure- ratiopharm 300 Filmtabletten; Valproinsäure- ratiopharm 600 Filmtabletten; Valproinsäure- ratiopharm Lösung)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860 , 65908 Frankfurt am Main, <https://mein.sanofi.de/>
(Ergenyl 150 mg; Ergenyl 300 mg; Ergenyl 500 mg; Ergenyl chrono 300 mg; Ergenyl chrono 500 mg; Ergenyl intravenös; Ergenyl vial; Ergenyl Lösung)

Stadapharm GmbH, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, www.stada.de
(Valproat STADA 300 mg Retardtabletten; Valproat STADA 500 mg Retardtabletten)

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, www.tad.de
(Valpro TAD 300 mg; Valpro TAD 600 mg; Valpro TAD chrono 300 mg; Valpro TAD chrono 500 mg; Valpro TAD Lösung)

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.ratiopharm.de
(Convulsofin Tabletten)

Winthrop Arzneimittel GmbH / Zentiva Pharma GmbH, Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt am Main, <http://www.zentiva.de>
(Valproat Chrono Winthrop 300 mg Retardtabletten; Valproat Chrono Winthrop 500 mg Retardtabletten)