

Informationsbrief für Ärzte und Apotheker

Valproat: Erneute Information zu Anwendungseinschränkungen sowie zur Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie bezugnehmend auf den Rote Hand Brief vom 09.11.2018 und nach Kenntnisnahme durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nochmals über die wichtigen und bereits beschlossenen Gegenanzeigen, verschärften Warnhinweise und Maßnahmen zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft informieren. Dieser nochmalige Versand erfolgt vorsorglich zur Erhöhung der Aufmerksamkeit und als eigenverantwortliche Maßnahme der genannten Zulassungsinhaber wegen der besonderen Bedeutung des Anwendungsrisikos. Dem Informationsbrief liegt kein geänderter Sachstand zugrunde.

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 17.10.2019])**
 - **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 wurden entsprechend angepasst.

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.

Die Schulungsmaterialien sind unter anderem unter www.bfarm.de/valproat abrufbar.

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.

Versender des Informationsbriefes:

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 Filmdabletten; Valproat Aristo® 300 mg/g, Tropfen zum Einnehmen; Valproat Aristo 600 mg, magensaftresistente Filmdabletten)

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-Minidabletten; Orfiril long 150 mg, Hartkapseln, retardiert; Orfiril long 300 mg, Hartkapseln, retardiert; Orfiril long 500 mg, Retard-Minidabletten; Orfiril Saft 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Orfiril chrono 300 mg Retardabletten; Orfiril chrono 500 mg Retardabletten)

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; Valproat Chrono Winthrop 300 mg Retardabletten; Valproat Chrono Winthrop 500 mg Retardabletten)

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 abubrechen 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