

## Leitfaden für medizinische Fachkräfte



▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe letzte Seite unten.**

Dieser Leitfaden ist ein Bestandteil der für Valproat entwickelten Risikominimierungsmaßnahmen und wird Verordnern von Valproat zur Verfügung gestellt, um sie über die Risiken zu informieren, die mit der Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft verbunden sind.

Der Leitfaden enthält die aktuellsten Informationen über das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Frauen, die während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, sowie Informationen über die bekannten Risiken von angeborenen Missbildungen bei exponierten Babys.

Dieser Leitfaden ist zusammen mit der Patienteninformationsbroschüre und dem Formular zur Bestätigung über die Risikoauflklärung anzuwenden. Das Formular zur Bestätigung über die Risikoauflklärung muss von Ihnen und Ihrer Patientin unterzeichnet werden.

Für weitere Informationen über Valproat lesen Sie bitte die Fachinformation vollständig durch, bevor Sie Valproat verschreiben.

# WAS SIE ÜBER DIE RISIKEN DER ANWENDUNG VON VALPROINSÄURE BEI PATIENTINNEN WISSEN SOLLTEN

VALPROAT enthält Valproinsäure, einen Wirkstoff mit bekannter teratogener Wirkung, der zu angeborenen Missbildungen führen kann. Die verfügbaren Daten zeigen darüber hinaus, dass die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen assoziiert sein kann. Diese Risiken werden nachfolgend kurz beschrieben.

## 1. ANGEBORENE MISSBILDUNGEN

Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei 10,73 % der Kinder von Frauen mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Missbildungen gekommen ist (95-%-Konfidenzintervall: 8,16–13,29). Dies bedeutet ein höheres Risiko für schwerwiegende Missbildungen als in der Allgemeinbevölkerung, in der das Risiko bei 2–3 % liegt<sup>1</sup>. Die verfügbaren Daten zeigen, dass das Risiko dosisabhängig ist. Das Risiko ist bei hohen Dosen am höchsten (> 1 g täglich). Anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, Gesichtsdysmorphismus, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniosynostose, Herzfehler und Nierenschäden, urogenitale und Gliedmaßen-Defekte (einschließlich bilateraler Radiusaplasie) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.

## 2. ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann unerwünschte Wirkungen auf die geistige und körperliche Entwicklung des betroffenen Kindes haben. Das Risiko scheint dosisabhängig zu sein, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Über den genauen Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko für diese Wirkungen besteht, gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, und die Möglichkeit, dass das Risiko während der gesamten Schwangerschaft besteht, kann nicht ausgeschlossen werden.

Studien<sup>2-5</sup> mit 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 geringere geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz (Sprech- und Verstehvermögen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der gemessene Intelligenzquotient (IQ) bei Schulkindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib war um 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren<sup>9</sup>. Obwohl Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden können, gibt es Hinweise darauf, dass das Risiko einer geistigen Behinderung bei Kindern, die Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter sein könnte.

Über die Langzeitergebnisse liegen nur begrenzte Daten vor.

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<sup>7</sup>.

Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln<sup>8</sup>.

## Behandlung von Patientinnen mit Valproat

### A. ERSTVERORDNUNG BEI MÄDCHEN

Wenn Sie nach der medizinischen Bewertung in Betracht ziehen, Ihrer Patientin Valproat zu verschreiben:

- Bestätigen Sie, dass die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin angemessen ist (d. h., alle anderen Behandlungen wurden ohne ausreichenden Therapieerfolg angewendet).
- Besprechen Sie die folgenden Themen mit Ihrer Patientin und den entsprechenden Familienmitgliedern/Pflegekräften:
  - o Risiken einer Schwangerschaft, die mit der zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert sind
  - o Behandlungsbedingte Risiken, einschließlich Risiken durch Valproat bei einer Schwangerschaft
  - o Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode zur Vermeidung einer ungeplanten Schwangerschaft
  - o Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung
- Ermitteln Sie den besten Zeitpunkt für eine Beratung über wirksame Verhütungsmethoden und überweisen Sie Ihre Patientin ggf. an einen Spezialisten.
- Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin/die Familienangehörigen/Pflegekräfte die potenziellen Konsequenzen im Falle einer Schwangerschaft verstanden haben und die Risiken angemessen einschätzen können.
- Um Ihnen dabei zu helfen, wurden zwei Dokumente erstellt:
  - o Eine Patienteninformationsbroschüre (Anlage 1), in der die Sicherheitsinformationen zur Teratogenität zusammengefasst sind und die wichtigsten Punkte für das Behandlungsmanagement aufgeführt werden:
    - Lesen Sie sich diese Broschüre durch, denn sie kann Ihnen dabei helfen, Ihre Patientin angemessen aufzuklären.
    - Händigen Sie Ihrer Patientin ein Exemplar aus.
  - o Ein Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung durch die Patientin (siehe Anlage 2):
    - Dieses ist von der Patientin und/oder ihrem/ihrer gesetzlichen Vertreter zu unterzeichnen.
    - Ein Exemplar ist der Patientin bzw. ihrem/ihrer Erziehungsberechtigten auszuhändigen.
- Der Krankenakte der Patientin beilegen:
  - o Ein Exemplar des unterzeichneten Formulars zur Bestätigung über die Risikoauflärung.
- Fordern Sie Ihre Patientin auf, sich unverzüglich mit Ihnen in Verbindung zu setzen,
  - o wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein.
- Planen Sie die Überprüfung der Behandlung ein, sobald Ihre Patientin in ein gebärfähiges Alter kommt.

### B. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE KEINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

Wenn Sie nach der medizinischen Bewertung in Betracht ziehen, Ihrer Patientin Valproat zu verschreiben:

- Bestätigen Sie, dass die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin angemessen ist (d. h., alle anderen Behandlungen wurden ohne ausreichenden Therapieerfolg angewendet).
- Besprechen Sie die folgenden Themen mit Ihrer Patientin:
  - o Risiken einer Schwangerschaft, die mit der zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert sind
  - o Behandlungsbedingte Risiken, einschließlich Risiken durch Valproat bei einer Schwangerschaft
  - o Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode zur Vermeidung einer ungeplanten Schwangerschaft
  - o Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung
- Bewerten Sie die Notwendigkeit einer Schwangerschaftsberatung.
- Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die potenziellen Risiken für das Kind, die mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft verbunden sind, verstanden hat und diese angemessen einschätzen kann. Sorgen Sie außerdem dafür, dass Ihre Patientin in die Bedingungen für eine Schwangerschaft einwilligt. Zu diesem Zweck wurden die folgenden Dokumente erarbeitet, um Sie zu unterstützen:
  - o Eine Patienteninformationsbroschüre (Anlage 1), in der die Sicherheitsinformationen zur Teratogenität zusammengefasst sind und die wichtigsten Punkte für das Behandlungsmanagement aufgeführt werden
    - Händigen Sie Ihrer Patientin ein Exemplar aus.
  - o Ein Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung durch die Patientin (siehe Anlage 2):
    - Dieses ist von der Patientin zu unterzeichnen.
    - Ein Exemplar ist der Patientin auszuhändigen.

- Der Krankenakte der Patientin beilegen:
  - Ein Exemplar des unterzeichneten Formulars zur Bestätigung über die Risikoaufklärung.
- Fordern Sie Ihre Patientin auf, sich mit Ihnen in Verbindung zu setzen,
  - wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein,
  - wenn im Zusammenhang mit der Behandlung unerwünschte Ereignisse auftreten.

## C. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE EINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

- Weisen Sie Ihre Patientinnen einerseits noch einmal auf die mit der Einnahme von Valproat verbundenen teratogenen Risiken sowie die Risiken für Entwicklungsstörungen, die eine schwere Behinderung nach sich ziehen können, hin. Zeigen Sie Ihren Patientinnen jedoch gleichzeitig auch die Risiken von unbehandelten Anfällen oder bipolaren Störungen auf.
- Führen Sie bei jeder Indikation eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung der Valproat-Therapie durch:
  - Überlegen Sie, ob ein Abbruch der Behandlung oder die Umstellung auf eine Alternativbehandlung möglich sind.
  - Wenn die Valproat-Behandlung nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung fortgesetzt werden soll, wird empfohlen, die tägliche Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind, aufzuteilen und dabei die niedrigstmögliche wirksame Dosis zu wählen. Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Therapieformen vorzuziehen.
  - Sowohl bei Gabe als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie ist Valproat mit angeborenen Missbildungen assoziiert. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass eine antiepileptische Kombinationstherapie, die Valproat umfasst, mit einem höheren Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert ist als eine Monotherapie mit Valproat.
  - Zwar kann eine Folsäure-Supplementation möglicherweise das allgemeine Risiko für Neuralrohrdefekte senken, doch es gibt keine Hinweise darauf, dass sie das Risiko für Geburtsfehler, die mit der Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib assoziiert sind, senkt.
- Überlegen Sie, ob Sie Ihre Patientin an einen Spezialisten für Schwangerschaftsberatung überweisen.
- Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die potenziellen Risiken für die Schwangerschaft verstanden hat und diese Risiken angemessen einschätzen kann.
  - Der Patientin ist eine Patienteninformationsbroschüre (Anlage 1) auszuhändigen, in der die Risiken zusammengefasst sind:
    - Händigen Sie Ihrer Patientin ein Exemplar aus.
  - Ein Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin (Anlage 2):
    - Dieses ist von Ihnen und der Patientin zu unterzeichnen.
    - Ein Exemplar ist der Patientin auszuhändigen.
- Der Krankenakte der Patientin beilegen:
  - Ein Exemplar des unterzeichneten Formulars zur Bestätigung über die Risikoaufklärung.
- Fordern Sie Ihre Patientin auf, sich sofort an ihre/n Ärztin/ Arzt zu wenden, wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein, damit eine geeignete Überwachung der Schwangerschaft eingeleitet werden kann, einschließlich einer pränatalen Überwachung des möglichen Auftretens von Neuralrohrdefekten oder anderen Missbildungen.
- Es wird empfohlen, dass Schwangerschaften von Frauen, die Valproat einnehmen, in spezielle Register für antiepileptische Arzneimittel und Schwangerschaft aufgenommen werden bzw. dass diese Daten auf nationaler Ebene erhoben werden.

## D. FRAUEN, DIE UNGEPLANT SCHWANGER WERDEN

- Vereinbaren Sie unverzüglich einen Beratungstermin mit Ihrer Patientin, der dazu dient, die Behandlung so schnell wie möglich zu überprüfen, um den Nutzen und die Risiken von Valproat erneut zu bewerten.
- Sagen Sie Ihrer Patientin, dass sie die Behandlung so lange fortsetzen soll, bis sie sich bei Ihnen vorgestellt hat, sofern Sie ihr basierend auf Ihrer Einschätzung der Situation keinen anderen Rat geben können.
  - Wenn die Valproat-Behandlung nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung fortgesetzt werden soll, wird empfohlen, die tägliche Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind, aufzuteilen und dabei die niedrigstmögliche wirksame Dosis zu wählen. Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Therapieformen vorzuziehen.
  - Sowohl bei Gabe als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie ist Valproat mit angeborenen Missbildungen assoziiert. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass eine antiepileptische Kombinationstherapie, die Valproat umfasst, mit einem höheren Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert ist als eine Monotherapie mit Valproat.

- o Zwar kann eine Folsäure-Supplementation möglicherweise das allgemeine Risiko für Neuralrohrdefekte senken, doch es gibt keine Hinweise darauf, dass sie das Risiko für Geburtsfehler, die mit der Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib assoziiert sind, senkt.
  - o Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin
    - die mit Valproat verbundenen Risiken für ihre Schwangerschaft in vollem Umfang verstanden hat,
    - die Patienteninformationsbroschüre erhalten hat (Anlage 1).
  - o Stellen Sie sicher, dass
    - Ihre Patientin das Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin erhalten hat (Anlage 2),
    - der Krankenakte der Patientin ein unterzeichnetes Exemplar des Formulars zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin beigelegt wird.
- Leiten Sie eine spezielle pränatale Überwachung ein, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.
- Es wird empfohlen, dass Schwangerschaften von Frauen, die Valproat einnehmen, in spezielle Register für antiepileptische Arzneimittel und Schwangerschaft aufgenommen werden bzw. dass diese Daten auf nationaler Ebene erhoben werden.

## Zusammenfassung

### A. ERSTVERORDNUNG BEI EINEM MÄDCHEN

1. Klären Sie Ihre Patientin über die potenziellen Risiken auf, die für das ungeborene Kind mit der Krankheit selbst verbunden sind, und über die Risiken, die mit der Anwendung von Natriumvalproat während der Schwangerschaft verbunden sind.
2. Bewerten Sie die Notwendigkeit einer Behandlung Ihrer Patientin mit Natriumvalproat.
3. Informieren Sie Ihre Patientin über die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode, sobald dies relevant wird.
4. Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die Patienteninformationsbroschüre erhalten und das Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin unterzeichnet hat.
5. Stellen Sie sicher, dass der Krankenakte der Patientin ein unterzeichnetes Exemplar des Formulars zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin beigelegt wird.
6. Fordern Sie Ihre Patientin ggf. auf, sich sofort mit Ihnen in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein.

### B. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE KEINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

1. Klären Sie die Patientin über die potenziellen Risiken einer Behandlung, aber auch einer unbehandelten Erkrankung für das ungeborene Kind auf.
2. Bewerten Sie die Notwendigkeit einer Behandlung Ihrer Patientin mit Valproat.
3. Informieren Sie Ihre Patientin über die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode.
4. Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die Patienteninformationsbroschüre erhalten und das Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin unterzeichnet hat.
5. Stellen Sie sicher, dass der Krankenakte der Patientin ein unterzeichnetes Exemplar des Formulars zur Bestätigung über die Risikoaufklärung durch die Patientin beigelegt wird.
6. Fordern Sie Ihre Patientin auf, sich sofort mit Ihnen in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein.

### C. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE EINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

1. Klären Sie Ihre Patientin über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind auf, die mit der Krankheit selbst verbunden sind, unabhängig von den mit Valproat selbst verbundenen Risiken.
2. Führen Sie eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung der Therapie der Patientin durch.
3. Passen Sie die aktuelle Behandlung an.
4. Fordern Sie Ihre Patientin auf, sich mit Ihnen in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein.

5. Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die Patienteninformationsbroschüre erhalten und das Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung durch die Patientin unterzeichnet hat.
6. Stellen Sie sicher, dass der Krankenakte der Patientin ein unterzeichnetes Exemplar des Formulars zur Bestätigung über die Risikoauflärung durch die Patientin beigelegt wird.

## **D. FRAUEN, DIE UNGEPLANT SCHWANGER WERDEN**

1. Teilen Sie der Patientin mit, ihre Behandlung fortzusetzen, bis sie sich bei Ihnen vorgestellt hat.
2. Vereinbaren Sie unverzüglich einen Beratungstermin.
3. Führen Sie eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung Ihrer Therapie durch.
4. Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die mit Valproat verbundenen Risiken für ihre Schwangerschaft in vollem Umfang verstanden hat.
5. Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin die Patienteninformationsbroschüre erhalten und das Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung durch die Patientin unterzeichnet hat.
6. Stellen Sie sicher, dass der Krankenakte der Patientin ein unterzeichnetes Exemplar des Formulars zur Bestätigung über die Risikoauflärung durch die Patientin beigelegt wird.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de/>, anzuzeigen.

---

### **Referenzangaben**

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
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 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 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
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

### **Anlagen**

1. Patienteninformationsbroschüre
2. Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung

EMRamed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, D-22946 Trittau, Deutschland

[www.emramed.de](http://www.emramed.de)