

Dieser Leitfaden wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Er soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Valproat kennen und berücksichtigen.

LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN FÜR ANGEHÖRIGE DER HEILBERUFE,

**die Mädchen und Frauen im gebärfähigen
Alter sowie männliche Patienten betreuen,
die mit Valproat behandelt werden**

VALPROAT

**LESEN SIE DIESEN LEITFADEN SORGFÄLTIG DURCH, BEVOR SIE VALPROAT
AN MÄDCHEN (JEDEN ALTERS) UND FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER
SOWIE MÄNNLICHE PATIENTEN VERSCHREIBEN.**

Weitere Materialien zu Anwendung von Valproat sind unter
<https://www.aristopharma.de/de/arzneimittelsicherheit> abrufbar.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation.

INHALTSVERZEICHNIS

Zweck dieses Leitfadens für Angehörige der Heilberufe

MÄDCHEN UND FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER

- ▶ **1** Was müssen Sie über die Bedingungen für die Verschreibung von Valproat an Frauen, Mädchen und Jugendliche wissen und was ist zu tun? 4-6
- ▶ **2** Was ist Ihre Rolle bei der Behandlung oder Betreuung von 7-19
- Mädchen oder Frauen im gebärfähigen Alter mit Epilepsie?
 - Neurologen 8-9
 - Allgemeinmediziner 10-11
 - Frauen im gebärfähigen Alter mit bipolarer Störung?
 - Psychiater 12-13
 - Allgemeinmediziner 14-15
 - Mädchen oder Frauen im gebärfähigen Alter?
 - Gynäkologen, Hebammen 16-17
 - Apotheker 18-19
- ▶ **3** Was sind die Risiken von Valproat während der Schwangerschaft? 20-23
- Angeborene Fehlbildungen
 - Neurologische Entwicklungsstörungen
 - Zu klein für das Gestationsalter

MÄNNLICHE PATIENTEN

- ▶ **1** Was müssen Sie über das potenzielle Risiko für Kinder wissen, deren Väter in den drei Monaten vor Zeugung mit Valproat behandelt wurden? 24
- ▶ **2** Was ist Ihre Rolle bei der Behandlung oder Betreuung von männlichen Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen? 25
- Neurologen/Psychiater 25
 - Allgemeinmediziner 25
 - Apotheker 25

Zweck dieses Leitfadens für Angehörige der Heilberufe

Die Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft ist schädlich für das ungeborene Kind. Kinder, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko für:

- angeborene Fehlbildungen,
- neurologische Entwicklungsstörungen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den 3 Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden.

Schulungsmaterial zu Valproat wurde speziell für Angehörige der Heilberufe sowie für weibliche und männliche Patienten entwickelt, die mit Valproat behandelt werden. Diese Materialien umfassen:

- diesen Leitfaden für Angehörige der Heilberufe,
- ein Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung (nur für weibliche Patienten),
- zwei unterschiedliche Leitfäden für Patienten (für weibliche und männliche Patienten),
- eine Patientenkarte.

Ziel dieses Leitfadens ist es, allen Angehörigen der Heilberufe, die an der Betreuung von Patientinnen beteiligt sind, die folgenden Informationen bereitzustellen:

- die Bedingungen für die Verordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter und männlichen Patienten,
- die teratogenen Effekte und Risiken für die neurologische Entwicklung, die mit der Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft verbunden sind,
- das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten in den 3 Monaten vor der Zeugung,
- die Maßnahmen, die zur Risikominimierung erforderlich sind.

Dieser Leitfaden richtet sich an:

- Neurologen
- Psychiater
- Allgemeinmediziner
- Gynäkologen und Hebammen
- Apotheker

Bei minderjährigen Patientinnen und solchen, die nicht in der Lage sind, eine eigene Entscheidung zu treffen, sind die Informationen an die Eltern, die gesetzlichen Vertreter oder die Betreuer auf verständliche Weise weiterzugeben.

Bitte lesen Sie die aktuellste Version der Fachinformation, bevor Sie Valproat verordnen.

1 Was müssen Sie über die Bedingungen für die Verschreibung von Valproat an Frauen, Mädchen und Jugendliche wissen und was ist zu tun?

- Valproat muss von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung erfahrenen Facharzt (Neurologen oder Psychiater) eingeleitet und überwacht werden.
- Es darf nicht bei Mädchen/Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn, andere Behandlungen sind unwirksam oder unverträglich.
- Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms zu Valproat sind bei der Verschreibung und Abgabe zu beachten.

Sie leidet an	
Epilepsie	Bipolarer Störung
Sie ist im gebärfähigen Alter Epilepsie: von der Menarche bis zur Menopause. Bipolare Störung: erwachsene Frauen.	Valproat darf NICHT verordnet werden, <u>es sei denn</u>, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt.
Sie ist schwanger	Valproat darf NICHT verordnet werden, <u>es sei denn</u>, es gibt keine geeignete andere Behandlung. ! Valproat darf NICHT verordnet werden.

Überblick über die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (Einzelheiten können der Fachinformation entnommen werden)

- Schätzen Sie die Patientin hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit ein.
- Erläutern Sie die Risiken von angeborenen Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen.
- Führen Sie vor Beginn und, falls erforderlich, während der Behandlung Schwangerschaftstests durch.
- Beraten Sie die Patientin hinsichtlich der Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode während der gesamten Behandlung.
- Erläutern Sie die Wichtigkeit der Familienplanung.
- Weisen Sie darauf hin, dass im Fall einer Schwangerschaft dringend ein Arzt zu konsultieren ist.
- Überprüfen Sie die Behandlung regelmäßig (mindestens jährlich) bzw. lassen Sie diese durch einen Facharzt prüfen.
- Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoauflklärung zu Beginn der Behandlung bzw. bei der jährlichen Kontrolle zusammen mit der Patientin aus.
- Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus.

Diese Bedingungen betreffen auch Frauen, die derzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, der verschreibende Arzt ist der Ansicht, dass es zwingende Gründe gibt, die dafürsprechen, dass kein Risiko für eine Schwangerschaft besteht.



Was ist Ihre Rolle?

Was zu tun ist, wenn Sie Mädchen/Jugendliche mit Valproat behandeln

- Erklären Sie ihr oder ihren Eltern/Betreuern (je nach Alter) die Risiken von angeborenen Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen.
- Erklären Sie ihr oder ihren Eltern/Betreuern, wie wichtig es ist, sich an den Neurologen zu wenden, sobald die erste Regelblutung einsetzt.
- Überprüfen Sie die Notwendigkeit einer Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich und ziehen Sie andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht, sobald die erste Regelblutung eingesetzt hat.
- Bemühen Sie sich, auf eine andere Behandlung umzustellen, bevor das Mädchen das Erwachsenenalter erreicht.

Neurologen – Epilepsie

Allgemeinmediziner – Epilepsie

Psychiater – Bipolare Störung

Allgemeinmediziner – Bipolare Störung

Gynäkologen/Hebammen

Apotheker

NEUROLOGEN, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die an **EPILEPSIE** leiden, Valproat verschreiben

ERSTE Verschreibung von Valproat

Nur wenn:

- andere Behandlungen unwirksam oder unverträglich sind,
- ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt (bei Frauen im gebärfähigen Alter).

ERNEUTE Valproat-

KEINE Schwangerschaft **GEPLANT**

Überprüfung der Valproat-Therapie
mindestens jährlich

▶ Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- Die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen bei in utero exponierten Kindern.**
- Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei sich ergänzende Formen einschließlich einer Barriermethode)
 - auch wenn bei einer Patientin eine Amenorrhoe vorliegt,
 - ohne Unterbrechung während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat,
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität.
 - Überweisen Sie bei Bedarf an einen Gynäkologen oder eine Verhütungsberatungsstelle.
- Die Notwendigkeit**
 - von Schwangerschaftstests während der Behandlung,
 - **einer Schwangerschaftsplanung,**
 - **einer Überprüfung** der Epilepsiebehandlung **einmal pro Jahr** durch Sie.

▶ Füllen Sie bitte das **Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung** zu Beginn der Behandlung und bei jedem jährlichen Besuch aus und unterschreiben Sie es. Händigen Sie den **Leitfaden für Patientinnen** aus.

Speziell für Mädchen

- Klären Sie die Eltern/Betreuer (und das Mädchen je nach Alter) über die Risiken von angeborenen Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen auf.
- Erklären Sie den Eltern/Betreuern (und dem Mädchen je nach Alter), wie wichtig es ist, Sie zu kontaktieren, sobald beim Mädchen mit der Valproat-Therapie die erste Regelblutung einsetzt.
- Beurteilen Sie den am besten geeigneten Zeitpunkt für eine Beratung zur Empfängnisverhütung.
- Überprüfen Sie die Notwendigkeit einer Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich.
- Bemühen Sie sich, Mädchen auf eine andere Behandlung umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

⚠ Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen darf**, wenn sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit Ihnen in Verbindung setzen muss.**

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Füllen Sie das **Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung** zu Beginn der Behandlung (in zweifacher Ausfertigung) und jährlich aus und unterschreiben Sie es. Händigen Sie den **Leitfaden für Patientinnen** aus und besprechen Sie diesen mit der Patientin.

Verschreibung bei Frauen

GEPLANTE Schwangerschaft

UNGEPLANTE Schwangerschaft

Bei Epilepsie ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Erklären Sie, dass die Verhütung erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden darf.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen, sondern sich umgehend mit Ihnen in Verbindung setzen.

- ▶
- Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über die Risiken**
 - für das ungeborene Kind, das *in utero* Valproat ausgesetzt ist,
 - unbehandelter Krampfanfälle während der Schwangerschaft.
 - Erläutern Sie die Notwendigkeit, auf eine andere geeignete Behandlung umzustellen, wenn diese geeignet ist, und dass dies Zeit benötigt:**
 - Das neue Arzneimittel wird schrittweise als Zusatz zu Valproat begonnen.
 - Bis zur Wirksamkeit kann es bis zu 6 Wochen dauern.
 - Danach wird Valproat schrittweise über Wochen oder Monate abgesetzt.
 - Im Allgemeinen über zwei bis drei Monate.
 - Wenn während des Absetzens von Valproat ein Krampfanfall auftritt, ist die nötige Mindestdosis beizubehalten.**

▶ Füllen Sie bitte das **Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung** zu Beginn der Behandlung und bei jedem jährlichen Besuch aus und unterschreiben Sie es. Händigen Sie den **Leitfaden für Patientinnen** aus.

⚠

Wenn eine schwangere Frau in Ausnahmefällen Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss, sollte Valproat vorzugsweise wie folgt verschrieben werden:

- als Monotherapie,
- in der niedrigsten wirksamen Dosis, wobei die tägliche Dosis auf mindestens zwei Einzeldosen aufzuteilen ist,
- als Formulierung mit verlängerter Freisetzung.

Überweisen Sie Ihre Patientin und ihren Partner an:

- einen Gynäkologen zur Überwachung der Schwangerschaft,
- einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin zur pränatalen Überwachung und Erkennung möglicher Neuralrohrdefekte oder anderer Fehlbildungen.

ALLGEMEINMEDIZINER, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreuen, die an **EPILEPSIE** leiden und Valproat einnehmen

Wenn sie ...

KEINE Schwangerschaft PLANT

Bei jedem Besuch ...

▶ Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen bei *in utero* exponierten Kindern.
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei sich ergänzende Formen, einschließlich einer Barrieremethode)
 - auch wenn bei einer Patientin eine Amenorrhoe vorliegt,
 - ohne Unterbrechung während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat,
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität.
- III. Die Notwendigkeit
 - von Schwangerschaftstests während der Behandlung,
 - einer **Schwangerschaftsplanung**,
 - einer **Überprüfung** der Epilepsiebehandlung **einmal pro Jahr** durch den Neurologen.

▶ Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus

▶ Speziell für Mädchen

- I. Klären Sie die Eltern/Betreuer (und das Mädchen je nach Alter) über die Risiken von angeborenen Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen auf.
- II. Erklären Sie den Eltern/Betreuern (und dem Mädchen je nach Alter), wie wichtig es ist, den Neurologen zu kontaktieren, sobald beim Mädchen mit der Valproat-Therapie die erste Regelblutung einsetzt, zur Erwägung anderer Behandlungsmöglichkeiten.
- III. Beurteilen Sie den am besten geeigneten Zeitpunkt für eine Beratung zur Empfängnisverhütung.

⚠ Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen darf**, wenn sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit dem Neurologen in Verbindung setzen muss**.

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergeben und besprechen Sie den
Leitfaden für Patientinnen.

Wenn sie ...

eine Schwangerschaft PLANT

Wenn sie ...

UNGEPLANT schwanger IST

Bei Epilepsie ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Erklären Sie, dass die Verhütung erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden darf.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen, sondern sich umgehend mit dem Neurologen in Verbindung setzen.

- ▶
- I. Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über die Risiken
 - für das ungeborene Kind, das *in utero* Valproat ausgesetzt ist,
 - unbehandelter Krampfanfälle während der Schwangerschaft.
 - II. Überweisen Sie die Patientin an den Neurologen, damit sie gegebenenfalls auf eine andere Behandlung umgestellt wird.
 - III. Erklären Sie ihr, dass sie **Valproat bis zum Termin mit ihrem Neurologen weiter einnehmen soll**.

▶ Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus.

Überweisen Sie Ihre Patientin und ihren Partner an:

- einen Gynäkologen zur Überwachung der Schwangerschaft,
- einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin zur pränatalen Überwachung und Erkennung möglicher Neuralrohrdefekte oder anderer Fehlbildungen.

PSYCHIATER, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die an **EINER BIPOLAREN STÖRUNG** leiden, Valproat verschreiben

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Füllen Sie das **Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoauflärung** zu Beginn der Behandlung (in zweifacher Ausfertigung) und jährlich aus und unterschreiben Sie es. Händigen Sie den **Leitfaden für Patientinnen** aus und besprechen Sie diesen mit der Patientin.

ERSTE Verschreibung von Valproat

ERNEUTE Valproat-

Verschreibung bei Frauen

KEINE GEPLANTE Schwangerschaft

GEPLANTE Schwangerschaft

UNGEPLANTE Schwangerschaft

Nur wenn:

- andere Behandlungen unwirksam oder unverträglich sind,
- ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt.

Beurteilung der Notwendigkeit der Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stellen Sie vor der Empfängnis auf eine andere Behandlung um.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen, sondern sich umgehend mit Ihnen in Verbindung setzen.

Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über die Risiken

- für das ungeborene Kind, das *in utero* Valproat ausgesetzt ist,
- unbehandelter bipolarer Störung während der Schwangerschaft.

Erklären Sie, dass die Verhütung erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden darf.

- Valproat sollte schrittweise über einige Wochen abgesetzt werden, um ein frühzeitiges Wiederauftreten von Symptomen zu verhindern.¹

Valproat absetzen

- Stellen Sie auf eine andere Behandlung um: Ein zügiges Ausschleichen des bisherigen Arzneimittels bei gleichzeitigem Aufdosieren der anderen Behandlung wird empfohlen.²

Überweisen Sie Ihre Patientin und ihren Partner an:

- einen Gynäkologen zur Überwachung der Schwangerschaft,
- einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin zur pränatalen Überwachung und Erkennung möglicher Neuralrohrdefekte oder anderer Fehlbildungen.

Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- Die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen bei *in utero* exponierten Kindern.**
- Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei sich ergänzende Formen, einschließlich einer Barrieremethode)
 - auch wenn bei einer Patientin eine Amenorrhoe vorliegt,
 - ohne Unterbrechung während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat,
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität,
 - Überweisen Sie bei Bedarf an einen Gynäkologen oder eine Verhütungsberatungsstelle.
- Die Notwendigkeit**
 - von Schwangerschaftstests während der Behandlung,
 - einer **Schwangerschaftsplanung**,
 - einer **Überprüfung** der Behandlung **einmal pro Jahr** durch Sie.

Füllen Sie bitte das **Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoauflärung** zu Beginn der Behandlung und bei jedem jährlichen Besuch aus und unterschreiben Sie es. Händigen Sie den **Leitfaden für Patientinnen** aus.

Füllen Sie bitte das **Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoauflärung** zu Beginn der Behandlung und bei jedem jährlichen Besuch aus und unterschreiben Sie es. Händigen Sie den **Leitfaden für Patientinnen** aus.

Erläutern Sie ihr, dass sie **Valproat nicht absetzen darf**, wenn sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, und dass sie sich **sofort mit Ihnen in Verbindung setzen muss**.

ALLGEMEINMEDIZINER, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreuen, die an **BIPOLARER STÖRUNG** leiden und Valproat einnehmen

Wenn sie ...

KEINE Schwangerschaft PLANT

Bei jedem Besuch ...

▶ Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen bei *in utero* exponierten Kindern.
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei sich ergänzende Formen, einschließlich einer Barriermethode)
 - auch wenn bei einer Patientin eine Amenorrhoe vorliegt,
 - ohne Unterbrechung während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat,
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität.
- III. Die Notwendigkeit
 - von Schwangerschaftstests während der Behandlung,
 - einer Schwangerschaftsplanung,
 - einer Überprüfung der Behandlung **einmal pro Jahr** durch den Psychiater.

▶ Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergeben und besprechen Sie den
Leitfaden für Patientinnen.

Wenn sie ...

eine Schwangerschaft PLANT

Wenn sie ...

UNGEPLANT schwanger IST

Bei bipolarer Störung ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert.

Erklären Sie, dass die Verhütung erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden darf.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen und sich umgehend mit dem Psychiater in Verbindung setzen.

- ▶ I. Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über die Risiken
- für das ungeborene Kind, das in utero Valproat ausgesetzt ist,
 - unbehandelter bipolarer Störung während der Schwangerschaft.
- II. Überweisen Sie die Patientin an den Psychiater, damit sie gegebenenfalls auf eine andere Behandlung umgestellt wird.

▶ Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus

Überweisen Sie Ihre Patientin und ihren Partner an:

- einen Gynäkologen zur Überwachung der Schwangerschaft.
- einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin zur pränatalen Überwachung und Erkennung möglicher Neuralrohrdefekte oder anderer Fehlbildungen.



Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen darf**, wenn sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit dem Psychiater in Verbindung setzen muss.**

GYNÄKOLOGEN, HEBAMMEN, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreuen, die Valproat einnehmen

MÄDCHEN und NICHT SCHWANGERE FRAUEN,
die Valproat einnehmen

▶ Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen bei *in utero* exponierten Kindern.
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei sich ergänzende Formen, einschließlich einer Barriermethode)
 - auch wenn bei einer Patientin eine Amenorrhoe vorliegt,
 - ohne Unterbrechung während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat,
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität.
- III. Die Notwendigkeit
 - von Schwangerschaftstests während der Behandlung,
 - einer **Schwangerschaftsplanung**,
 - einer **Überprüfung** der Behandlung **einmal pro Jahr** durch den jeweiligen Facharzt (Neurologe oder Psychiater).

▶ Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus



Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen darf**, wenn sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit dem Facharzt in Verbindung setzen muss**.

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergeben und besprechen Sie den **Leitfaden für Patientinnen**.

Bei Epilepsie ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Wenn eine Frau Sie wegen einer **EXPONierten SCHWANGERSCHAFT** aufsucht:
ÜBERWEISEN SIE DIE PATIENTIN AN ZWEI SPEZIALISTEN

▶ **Spezialist Nr. 1**

Den Facharzt für die Erkrankung, für die Valproat verordnet wurde (Neurologe oder Psychiater), für eine Beurteilung und Beratung zur Umstellung oder zum Absetzen, falls dies für die Patientin in Frage kommt.

▶ **Spezialist Nr. 2**

Einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin für eine angemessene Schwangerschaftsüberwachung (zur pränatalen Überwachung und Erkennung möglicher Neuralrohrdefekte oder anderer Fehlbildungen) und Beurteilung und Beratung.

▶ Händigen Sie den Leitfaden für Patientinnen aus

APOTHEKER, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter bei der Einnahme von Valproat beraten

▶ Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen bei *in utero* exponierten Kindern.
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei sich ergänzende Formen, einschließlich einer Barrieremethode)
 - auch wenn bei einer Patientin eine Amenorrhoe vorliegt,
 - ohne Unterbrechung während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat,
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität.
- III. Die **Notwendigkeit**
 - von Schwangerschaftstests während der Behandlung,
 - einer **Schwangerschaftsplanung**,
 - einer **Überprüfung** der Valproat-Therapie **einmal pro Jahr** durch den jeweiligen **Facharzt** (Neurologen oder Psychiater).

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergeben und besprechen Sie die **Patientenkarte**.

Bei Epilepsie ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.



Schulungsmaterialien

PATIENTENKARTE

- Stellen Sie sicher, dass Patientinnen die Karte erhalten.
- Besprechen Sie den Inhalt der Karte bei jeder Abgabe von Valproat.
- Weisen Sie Patientinnen darauf hin, die Karte aufzubewahren.

LEITFADEN FÜR PATIENTINNEN

- Vergewissern Sie sich, dass Patientinnen den Leitfaden erhalten haben.

ONLINE-INFORMATIONEN

- Erinnern Sie Patientinnen daran, dass die Schulungsmaterialien durch Scannen des QR-Codes in der Gebrauchsinformation oder auf der Patientenkarte zugänglich sind.



Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen darf**, wenn sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit dem Facharzt in Verbindung setzen muss**.

3

Was sind die Risiken von Valproat während der Schwangerschaft?

Die Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft ist schädlich für das ungeborene Kind. Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko für:

- angeborene Fehlbildungen,
- neurologische Entwicklungsstörungen.

Die Risiken sind dosisabhängig. Es gibt keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht. Jede Dosis von Valproat während der Schwangerschaft kann für das ungeborene Kind schädlich sein. Die Art der Risiken für Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, ist die gleiche, unabhängig von der Indikation, für die Valproat verordnet wurde.

Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, weisen außerdem ein erhöhtes Risiko auf, zu klein für das Gestationsalter geboren zu werden.

Sowohl eine Valproat-Monotherapie als auch die Kombination mit anderen Antiepileptika werden häufig mit anormalen Schwangerschaftsergebnissen in Verbindung gebracht.

Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann auch zu Folgendem führen:

- Unilaterale oder bilaterale Hörstörungen und Taubheit, die möglicherweise nicht reversibel ist.⁴
- Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus), die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

Die verfügbaren Daten zeigen nicht, dass eine Folsäuresupplementierung Geburtsfehler, die durch eine Valproat-Exposition bedingt sind, verhindert.⁵

Risiko für angeborene Fehlbildungen

Allgemeinbevölkerung

2 bis 3 %



ca. 4- bis 5-fach

Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren

11%

1. Angeborene Fehlbildungen

Etwa 11 %³ der Kinder von Frauen mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft einer Valproat-Monotherapie ausgesetzt waren, weisen schwere angeborene Fehlbildungen auf.

Dieses Risiko ist höher als in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2 bis 3%).

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichten und schweren Fehlbildungen. Die häufigsten Fehlbildungen umfassen:

- Neuralrohrdefekte
- Faziale Dismorphien
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- Kraniostenose
- Kardiale, renale und urogenitale Fehlbildungen
- Fehlbildungen der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius)
- Zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme

3

Was sind die Risiken von Valproat während der Schwangerschaft?

2. Neurologische Entwicklungsstörungen

- ▶ Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann unerwünschte Wirkungen im Hinblick auf die geistige Entwicklung der exponierten Kinder haben.
- ▶ Der exakte Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko besteht, ist nicht bekannt. Die Möglichkeit eines Risikos während der gesamten Schwangerschaft kann nicht ausgeschlossen werden.
- ▶ Bei bis zu 30 bzw. 40 % der Kinder im Vorschulalter, die im Mutterleib exponiert waren, kann es zu Verzögerungen der frühkindlichen Entwicklung kommen, darunter:⁶⁻⁹
 - späteres Sprechen und Laufen,
 - geringere geistige Fähigkeiten,
 - geringe Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen),
 - Gedächtnisprobleme.
- ▶ Bei Kindern im Schulalter (6 Jahre), die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, war der gemessene Intelligenzquotient (IQ) im Durchschnitt 7 bis 10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.¹⁰ Über die langfristigen Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.
- ▶ Bei Kindern mit Valproat-Exposition im Mutterleib gab es im Vergleich zur nicht exponierten Bevölkerung erhöhte Risiken für:
 - Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)¹¹: ca. 1,5-fach erhöht,
 - Autismus-Spektrum-Störungen¹²: ca. 3-fach erhöht,
 - frühkindlichen Autismus¹²: ca. 5-fach erhöht.

Erhöhte Risiken bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren



3. Zu klein für das Gestationsalter (SGA, Small for Gestational Age)

Einige epidemiologische Studien¹³⁻¹⁴ weisen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu nicht exponierten oder Lamotrigin-exponierten Kindern auf ein erhöhtes Risiko hin, zu klein für das Gestationsalter geboren zu werden (SGA definiert als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, korrigiert für das Gestationsalter, stratifiziert nach Geschlecht). SGA wurde bei ungefähr 11–15 % der Kinder beobachtet, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, bei 8–9 % der Lamotrigin-exponierten Kinder und bei 5–10 % der nicht exponierten Kinder. Die verfügbaren Daten beim Menschen erlauben keine Schlussfolgerung auf einen möglichen dosisabhängigen Effekt.

1

Was müssen Sie über das potenzielle Risiko für Kinder wissen, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden?

Eine retrospektive Beobachtungsstudie in 3 nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden.

Vergleich des adjustierten kumulativen Risikos für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden

Valproat-Monotherapie-Gruppe

4,0%–5,6%

Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe

2,3%–3,2%

Die Metaanalyse der Daten resultierte in einer gepoolten adjustierten Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 %-Konfidenzintervall: 1,09, 2,07) für neurologische Entwicklungsstörungen.

Die Studie war nicht groß genug, um Zusammenhänge mit spezifischen Subtypen neurologischer Entwicklungsstörungen zu untersuchen (der kombinierte Endpunkt umfasste Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, Bewegungsstörungen). Aufgrund von Limitationen der Studie, einschließlich einer möglichen Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen, ist ein kausaler Zusammenhang mit Valproat möglich, kann aber nicht als belegt angesehen werden.

In der Studie wurde das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat 3 Monate oder länger vor der Zeugung abgesetzt hatten, nicht untersucht (d. h. es wird eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition ermöglicht).

Das beobachtete potenzielle Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach väterlicher Exposition in den drei Monaten vor der Zeugung ist geringer als das bekannte Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach mütterlicher Exposition während der Schwangerschaft.

2

Was ist Ihre Rolle bei der Behandlung oder Betreuung von männlichen Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen?

Es wird empfohlen, dass Valproat von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Facharzt (Neurologen oder Psychiater) eingeleitet und überwacht wird.

NEUROLOGEN/PSYCHIATER und ALLGEMEINMEDIZINER



Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass der Patient Folgendes versteht:

- I. Das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den 3 Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden.
- II. Die Studie untersuchte nicht das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat drei Monate oder länger vor der Zeugung abgesetzt haben.
- III. Besprechen Sie als Vorsichtsmaßnahme regelmäßig mit dem Patienten die **Notwendigkeit**
 - eine **zuverlässigen Verhütungsmethode**, auch für die Partnerin, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen,
 - einen Facharzt zu konsultieren, um **andere Behandlungsoptionen zu diskutieren**, wenn der Patient plant ein Kind zu zeugen und vor dem Absetzen der Behandlung.
- IV. Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung **keine Samenspende** durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist.

Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden.

Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung erfahrenen Facharztes (Neurologen oder Psychiaters) einzuholen.



Händigen Sie den Leitfaden für Patienten aus.

APOTHEKER

- Stellen Sie sicher, dass der Patient den Leitfaden für Patienten und die Patientenkarte erhalten hat.
- Erinnern Sie daran, dass die Schulungsmaterialien durch Scannen des QR-Codes in der Gebrauchsinformation oder auf der Patientenkarte zugänglich sind.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Malhi GS, Bassett D, Basset P, et al. Royal Australasian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113:192-7.
5. 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.
6. 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.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. 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.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikkel I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.
13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia.* 2014 Nov;55(11):1714-21.
14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017 Sep;82(3):457-65

NOTIZEN

MELDUNG VON 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, www.bfarm.de anzuzeigen.



Alle Schulungsmaterialien zu Valproat (der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe, das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung für Patientinnen, die beiden Leitfäden für Patienten, die Patientenkarte) sowie die Fachinformation sind auch online durch Scannen des QR-Codes oder über <https://www.aristopharma.de/de/arzneimittelsicherheit> verfügbar.

Gedruckte Exemplare können Sie bei dem pharmazeutischen Unternehmer valproathaltiger Arzneimittel (siehe Kontaktdaten unten) bestellen.

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an:

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 - 710 94 - 4200
Fax: +49 (0) 30 - 710 94 - 4250
E-Mail: ARI_MedInfo@aristo-pharma.de