

## **Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimit- teln bei Patientinnen**

### **Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention**



▼ 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 wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Valproat verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Ziel dieses Leitfadens ist es, eine Valproat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden. Die Art der Risiken bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ist die gleiche, unabhängig von der Indikation, wegen der Valproat verschrieben wird. Daher gelten die in diesem Leitfaden beschriebenen Risikominimierungsmaßnahmen für die Anwendung von Valproat unabhängig von der Indikation.

**Lesen Sie diesen Leitfaden sorgfältig durch, bevor Sie Valproat an Patientinnen verschreiben.**

**Dieser Leitfaden ist Teil des Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms und ist zusammen mit dem Leitfaden für Patienten, der Patientenkarte und dem Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung anzuwenden. Das Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung muss von Ihnen und Ihrer Patientin unterzeichnet werden. Bewahren Sie ein Exemplar dieses ausgefüllten und unterschriebenen Formulars auf.**

Es wird empfohlen, eine elektronische Version in der Patientenakte abzuspeichern. Die Patientin hat ein Exemplar dieses ausgefüllten und unterschriebenen Formulars aufzubewahren.

Überreichen Sie jeder Patientin, die mit Valproat behandelt wird, den Leitfaden für Patienten. Dieser ist unter [www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit](http://www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit) abrufbar. Für weitere Informationen über Valproat lesen Sie bitte die Fachinformation vollständig durch, bevor Sie Valproat verschreiben.

# INHALT

<b>1. Informationen zu angeborenen Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen</b>	<b>3</b>
1.1 Angeborene Missbildungen	3
1.2 Neurologische Entwicklungsstörungen	
<b>2. Was bei der Verordnung von Valproat zu beachten ist (Ärzte)</b>	<b>4</b>
<b>3. Was bei der Abgabe von Valproat zu beachten ist (Apotheker)</b>	<b>5</b>
<b>4. Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms</b>	<b>6</b>
<b>5. Behandlung von Patientinnen mit Valproat</b>	<b>7</b>
A. Patientin – Erstverordnung	7
B. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen	8
C. Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen	8
D. Frauen, die ungeplant schwanger werden	9
<b>6. Umstellung oder Abbruch der Behandlung mit Valproat</b>	<b>10</b>
• Patientinnen mit bipolaren Störungen	10
• Patientinnen mit Epilepsie	11
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>12</b>

# 1. INFORMATIONEN ZU ANGEBORENEN MISSBILDUNGEN UND NEUROLOGISCHEN ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Valproat enthält Valproinsäure, einen Wirkstoff mit bekannten teratogenen Wirkungen, die zu angeborenen Missbildungen führen kann. Verfügbare Daten zeigen darüber hinaus, dass die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib mit einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (u.a. autistische Störungen, ADHS, Minderung des Intelligenzquotienten) assoziiert sein kann. Diese Risiken werden nachfolgend kurz beschrieben.

## 1.1 ANGEBORENE MISSBILDUNGEN

Eine Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) zeigte, dass es bei ca. 11 %<sup>1</sup> der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu schwerwiegenden angeborenen Missbildungen gekommen ist. Dieser Wert ist höher als das Risiko für schwerwiegende Missbildungen in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2–3 %). Das Risiko für schwerwiegende angeborene Missbildungen bei Kindern nach Exposition im Mutterleib im Rahmen einer Antiepileptika-Kombinationstherapie mit Valproat ist höher als im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Antiepileptika ohne Valproat. Dieses Risiko ist in der Valproat-Monotherapie dosisabhängig, und verfügbare Daten legen eine Dosisabhängigkeit in der Kombinationstherapie nahe. Jedoch lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faciale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu

- Hörstörung oder Taubheit führen, die irreversibel sein können<sup>2</sup>.
- Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus) führen, die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

## 1.2 NEUROLOGISCHE ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Die Daten zeigen, dass es bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu unerwünschten Wirkungen in Hinblick auf deren geistige und körperliche Entwicklung kommen kann. Das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) scheint dosisabhängig zu sein, wenn Valproat als Monotherapie angewendet wird, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Bei Anwendung von Valproat in einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft war das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen im Vergleich zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung oder von unbehandelten Müttern mit Epilepsie ebenfalls signifikant erhöht.

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.

Bei Anwendung von Valproat als Monotherapie zeigen Studien<sup>3-6</sup> mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, dass es bei bis zu 30–40 % der Kinder zu Verzögerungen in deren frühkindlicher Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringere geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Schulkindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib bestimmt wurde, war um durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren<sup>8</sup>. Obwohl die Bedeutung von Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, steht jedoch fest, dass das Risiko einer intellektuellen Beeinträchtigung bei Kindern, die Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter erhöht sein kann.

Über langfristige Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die verfügbaren Daten aus einer populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.<sup>8</sup>

Verfügbare Daten aus einer anderen populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu entwickeln (ca. 1,5-fach erhöht).<sup>9</sup>

## 2. WAS BEI DER VERORDNUNG VON VALPROAT ZU BEACHTEN IST (ÄRZTE):

### SPEZIALIST

- Beurteilen Sie die Notwendigkeit, Ihre Patientin mit Valproat zu behandeln – Strenge Indikationsstellung – *Ist wirklich keine therapeutische Alternative für meine Patientin verfügbar?*
- Klären Sie die Patientin über die teratogenen Risiken von Valproat auf und beraten Sie Ihre Patientin hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden und Schwangerschaftsprävention bzw. stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin ausreichend durch einen Facharzt/-ärztin für Gynäkologie beraten wird – *Ist sich meine Patientin der Risiken bewusst?*
- Halten Sie die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms ein (siehe Abschnitt 4) – *Werden alle Maßnahmen ergriffen, um eine Schwangerschaft bei der Anwendung von Valproat zu verhindern?*
- Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin aus:
  - zu Beginn der Behandlung,
  - bei jedem jährlichen Besuch,
  - wenn eine Patientin um Rat fragt, da sie eine Schwangerschaft plant oder ungeplant schwanger wurde.
- Beurteilen Sie jährlich oder bei Bedarf ad hoc die Behandlung Ihrer Patientin mit Valproat – *Ist die Behandlung meiner Patientin mit Valproat weiterhin erforderlich?*
- Überreichen Sie Ihrer Patientin den Leitfaden für Patienten und verweisen Sie auf weiterführende Informationen u.a. unter [www.aristo-pharma.de/de/arsneimittelsicherheit](http://www.aristo-pharma.de/de/arsneimittelsicherheit).
- Tritt unter der Therapie mit Valproat eine Schwangerschaft ein, überweisen Sie Ihre Patientin an einen Spezialisten zur Überwachung der Schwangerschaft sowie an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin.

### ALLGEMEINMEDIZINER UND ANDERE VERORDNENDE ÄRZTE

- Überweisen Sie die Patientin an einen Spezialisten zur Beurteilung der Notwendigkeit der Behandlung mit Valproat.
- Klären Sie die Patientin über die teratogenen Risiken von Valproat auf und beraten Sie Ihre Patientin hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden und Schwangerschaftsprävention bzw. stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin ausreichend durch einen Facharzt/-ärztin für Gynäkologie beraten wird – *Ist sich meine Patientin der Risiken bewusst?*
- Halten Sie die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms ein (siehe Abschnitt 4) – *Werden alle Maßnahmen ergriffen, um eine Schwangerschaft bei der Anwendung von Valproat zu verhindern?*

- Erinnern Sie die Patientin an ihren jährlichen Besuch beim Spezialisten.
- Überreichen Sie Ihrer Patientin den Leitfaden für Patienten und verweisen Sie auf weiterführende Informationen unter [www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit](http://www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit).
- Überweisen Sie Ihre Patientin an einen Spezialisten, wenn eine Umstellung oder ein Abbruch der Behandlung mit Valproat stattfinden sollen.

## ANWENDUNG VON VALPROAT BEI MÄDCHEN

- Stellen Sie sicher, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den verordnenden Arzt zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Informieren Sie das Mädchen sowie die Eltern/Betreuer des Mädchens umfassend über die teratogenen Risiken, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Wenn Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption darstellt, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden.

### 3. WAS BEI DER ABGABE VON VALPROAT ZU BEACHTEN IST (APOTHEKER)

- Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
- Weisen Sie die Patientin darauf hin, dass sie die Patientenkarte aufbewahren soll.
- Erinnern Sie die Patientin an die Sicherheitshinweise, insbesondere an die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.
- Stellen Sie sicher, dass die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat, und verweisen Sie auf weiterführende Informationen unter: [www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit](http://www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit).
- Weisen Sie die Patientin darauf hin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung des Valproat-Arzneimittels nicht abubrechen und unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalverpackung ab, die auf der äußeren Verpackung einen Warnhinweis enthält.

## 4. BEDINGUNGEN DES SCHWANGERSCHAFTS-VERHÜTUNGSPROGRAMMS

Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Mit einer Valproat-Behandlung kann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, sofern die Bedingungen des Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden.

### Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

#### Stellen Sie bei der Verordnung von Valproat sicher, dass:

- ✓ Sie die Patientin hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt haben.
- ✓ Sie die individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt und ihre Mitwirkung sichergestellt haben.
- ✓ 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.
- ✓ eine Schwangerschaft zu Therapiebeginn ausgeschlossen wurde.
- ✓ 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.
- ✓ 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.
- ✓ 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.
- ✓ die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- ✓ die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat.
- ✓ 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 Risikoauflärung).

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.

\*Anwendung mindestens einer zuverlässigen Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung, wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode.

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.

## 5. BEHANDLUNG VON PATIENTINNEN MIT VALPROAT

### A. PATIENTIN – ERSTVERORDNUNG

1. **Bestätigen Sie, dass die Patientin mit Valproat behandelt werden muss** (d.h., dass die Patientin nicht hinreichend auf andere Behandlungen anspricht, andere Behandlungen werden nicht vertragen oder es liegt eine Erkrankung vor, für die es keine anderen adäquaten Behandlungen gibt).
2. **Erklären Sie Ihrer Patientin oder den Eltern/gesetzlichem Vertreter Folgendes:**
  - Die Risiken einer Schwangerschaft, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind.
  - Die speziellen Risiken von Valproat, wenn es während einer Schwangerschaft angewendet wird.
  - Die Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungeplante Schwangerschaft zu vermeiden.
  - Die Notwendigkeit einer regelmäßig (mindestens einmal jährlich) durchzuführenden Beurteilung der Behandlung der Patientin durch einen Spezialisten.
  - Die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
3. **Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin oder die Eltern/gesetzlicher Vertreter die potenziellen Konsequenzen im Falle einer Schwangerschaft verstanden haben und die Risiken angemessen einschätzen können.**
4. **Empfehlungen, wenn Valproat Mädchen verschrieben wird:**
  - Warten Sie den geeigneten Zeitpunkt für eine Beratung über wirksame Verhütungsmethoden ab und überweisen Sie Ihre Patientin an einen Gynäkologen.
  - Erklären Sie den Eltern/dem gesetzlichen Vertreter (und dem Kind, sofern es bereits alt genug ist) das Risiko für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen.
  - Erklären Sie den Eltern/dem gesetzlichen Vertreter (und dem Kind, sofern es bereits alt genug ist), dass es wichtig ist, den verordnenden Arzt aufzusuchen, sobald beim mit Valproat behandelten Mädchen die erste Regelblutung einsetzt.
  - Beurteilen Sie bei Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, mindestens einmal jährlich erneut die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat und erwägen Sie alternative Behandlungsoptionen.
  - Überprüfen Sie alle Optionen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.
5. **Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung und füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung aus:**
  - Überreichen Sie Ihrer Patientin oder den Eltern/gesetzlichem Vertreter ein Exemplar des Leitfadens für Patienten.
  - Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin aus und unterschreiben Sie dieses:
    - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen Formulars in der Patientenakte auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder dem gesetzlichen Vertreter.
6. **Planen Sie die Überprüfung der Behandlung ein, wenn Ihre Patientin plant, schwanger zu werden, oder wenn sie das gebärfähige Alter erreicht.**



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

- 1. Bestätigen Sie, dass die Patientin mit Valproat behandelt werden muss** (d.h. dass die Patientin nicht hinreichend auf andere Behandlungen anspricht, andere Behandlungen werden nicht vertragen oder es liegt eine Erkrankung vor, für die es keine anderen adäquaten Behandlungen gibt).
- 2. Sorgen Sie für eine mindestens einmal jährliche Beurteilung der Behandlung.**
- 3. Erklären Sie Ihrer Patientin Folgendes und vergewissern Sie sich, dass sie die Risiken verstanden hat und diese angemessen einschätzen kann:**
  - Die Risiken einer Schwangerschaft, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind.
  - Die speziellen Risiken von Valproat, wenn es während einer Schwangerschaft angewendet wird.
  - Die Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungeplante Schwangerschaft zu vermeiden.
  - Die Notwendigkeit einer regelmäßig (mindestens einmal jährlich) durchzuführenden Beurteilung der Behandlung der Patientin durch einen Spezialisten.
  - Die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- 4. Besprechen Sie geeignete Verhütungsmethoden und überweisen Sie Ihre Patientin an einen Gynäkologen.**
- 5. Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung und füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung aus:**
  - Überreichen Sie Ihrer Patientin ein Exemplar des Leitfadens für Patienten.
  - Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin aus und unterschreiben Sie dieses:
    - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen Formulars in der Patientenakte auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder dem gesetzlichen Vertreter.
- 6. Planen Sie die Überprüfung der Behandlung ein, wenn Ihre Patientin plant, schwanger zu werden.**

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

- 1. Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin die Risiken für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen versteht und diese angemessen einschätzen kann.**
  - Informieren Sie Ihre Patientin darüber, dass diese Risiken zu schwerwiegenden Behinderungen führen können, wenn Valproat während der Schwangerschaft eingenommen wird.
  - Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.<sup>10</sup>
  - Informieren Sie Ihre Patientin jedoch auch über die Risiken für das ungeborene Kind und für die Patientin selbst, die unbehandelte Krampfanfälle oder bipolare Störungen darstellen.
- 2. Stellen Sie auf eine andere therapeutische Alternative um und brechen Sie die Behandlung mit Valproat ab, wenn dies für Ihre Patientin geeignet ist:**

- Informationen zur Umstellung oder dem Abbruch der Behandlung mit Valproat sind in Abschnitt 6 dieses Leitfadens zu finden.
  - Klären Sie Ihre Patienten darüber auf, dass die Empfängnisverhütung erst nach erfolgter Umstellung beendet werden darf.
  - Allgemeinmediziner müssen ihre Patientin an einen Spezialisten überweisen, wenn eine Umstellung oder ein Abbruch der Behandlung mit Valproat stattfinden sollen.
3. **Überweisen Sie Ihre Patientin zwecks einer Schwangerschaftsberatung an einen Spezialisten.**
  4. **Weisen Sie Ihre Patientin an, ihren Gynäkologen und Spezialisten aufzusuchen, sobald sie vermutet, schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft bestätigt wurde.**
    - Auf diese Weise kann mit einer geeigneten Überwachung der Schwangerschaft begonnen werden.
    - Dazu gehört eine pränatale Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.
    - Wenn eine Patientin hinsichtlich einer Schwangerschaft beraten werden möchte, überweisen Sie die Patientin gemeinsam mit ihrem Partner an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.
  5. **Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung und füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung aus:**
    - Überreichen Sie Ihrer Patientin ein Exemplar des Leitfadens für Patienten.
    - Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin aus und unterschreiben Sie dieses:
      - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen Formulars in der Patientenakte auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder dem gesetzlichen Vertreter.
  6. **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.**

## D. FRAUEN, DIE UNGEPLANT SCHWANGER WERDEN

1. **Vereinbaren Sie unverzüglich einen Besuchstermin mit Ihrer Patientin, damit ihre Behandlung so schnell wie möglich neu beurteilt werden kann.**
2. **Erklären Sie ihr, warum sie ihre Behandlung so lange fortsetzen soll, bis sie sich bei Ihnen vorgestellt hat.**
  - Auf Grundlage Ihrer Beurteilung der Situation können Sie aber auch andere Ratschläge erteilen.
3. **Stellen Sie auf andere therapeutische Alternativen um und brechen Sie die Behandlung mit Valproat ab, wenn dies für Ihre Patientin geeignet ist.**
  - Informationen zur Umstellung oder dem Abbruch der Behandlung mit Valproat sind in Abschnitt 6 dieses Leitfadens zu finden.

- 4. Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin:**
  - die Risiken von Valproat vollständig verstanden hat und
  - erwägen Sie weitere Beratungsgespräche.
- 5. Beginnen Sie mit einer speziellen pränatalen Überwachung.**
  - Auf diese Weise kann mit einer geeigneten Überwachung der Schwangerschaft begonnen werden.
  - Dazu gehört eine pränatale Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.
  - Überweisen Sie die Patientin gemeinsam mit ihrem Partner an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.
- 6. Allgemeinmediziner müssen ihre Patientin an einen Spezialisten überweisen, wenn eine Umstellung oder ein Abbruch der Behandlung mit Valproat stattfinden sollen.**
- 7. Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung und füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung aus.**
  - Überreichen Sie Ihrer Patientin ein Exemplar des Leitfadens für Patienten.
  - Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin aus und unterschreiben Sie dieses:
    - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen, Formulars in der Patientenakte auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder dem gesetzlichen Vertreter.
- 8. 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.**

## 6. UMSTELLUNG ODER ABRUCH DER BEHANDLUNG MIT VALPROAT

### Patientinnen mit bipolaren Störungen

Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitt 4 in diesem Leitfaden).

Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, muss der verordnende Arzt die Patientin auf eine andere Behandlung umstellen. Die Umstellung hat vor der Empfängnis zu erfolgen und bevor sie die Empfängnisverhütung beendet.

Wenn eine Frau schwanger wird, muss auf eine andere Behandlung umgestellt und die Gabe von Valproat beendet werden.

#### **Allgemeine Überlegungen bei Patientinnen mit bipolaren Störungen:**

„Wenn stimmungsstabilisierende Mittel abgesetzt werden sollen, wird ein langsames Ausschleichen der Dosis empfohlen, um das Rückfallrisiko zu verringern.“<sup>11</sup>

„Valproat ist daher schrittweise über mehrere Wochen abzusetzen, um ein frühes Wiederauftreten zu vermeiden. Kommt es bei einer Schwangeren, die Valproat einnimmt, zu einer akuten manischen Episode, wird ein schnelleres Absetzen bei gleichzeitig schnellerer Aufdosierung der alternativen Behandlung empfohlen.“<sup>12</sup>

## Patientinnen mit Epilepsie

Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.

Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitt 4 in diesem Leitfaden).

Für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, muss ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird, auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen.

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit dieser alternative Behandlungsoptionen erwägen kann.

### Allgemeine Überlegungen bei Patientinnen mit Epilepsie:

Herausgegeben von der Arbeitsgruppe der Kommission für Europäische Angelegenheiten der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy, CEA-ILAE) und der Europäischen Akademie für Neurologie (European Academy of Neurology, EAN):

- „Das Absetzen von Arzneimitteln erfolgt in der Regel schrittweise über Wochen oder Monate, womit sich die Gelegenheit bietet, die wohl erforderliche Minimaldosis zu finden für den Fall, dass während des Absetzens des Arzneimittels ein Krampfanfall auftritt.“
- „Die Umstellung von Valproat auf eine alternative Behandlung dauert üblicherweise mindestens 2–3 Monate. Das neue Arzneimittel wird normalerweise noch während der Gabe von Valproat schrittweise aufdosiert. Es kann bis zu 6 Wochen dauern, um eine potenziell wirksame Dosis der neuen Behandlung zu erreichen. Danach kann der Versuch unternommen werden, Valproat schrittweise auszuschleichen.“

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere (oder eine Frau, die plant, schwanger zu werden) Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss

- Alle Dosisstärken sind mit einem Risiko behaftet. Das Risiko für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen ist bei hohen Dosen allerdings höher.
- Die niedrigste wirksame Dosis ist anzuwenden und die tägliche Valproat-Dosis ist in mehrere kleine Dosen aufzuteilen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind.
- Möglicherweise ist 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.

## Literaturverzeichnis

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome 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.
2. 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.
3. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643–647.
5. Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360(16): 1597–1605.
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13): 229–236.
7. 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 Neurology* 2013 Mar; 12(3): 244–52.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703.
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell 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.
10. 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.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12): 1–185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate – EMA/679681/2017.

- 
- Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation/Gebrauchsinformation von valproathaltigen Arzneimitteln. Das Schulungsmaterial zu Valproat ist u.a. [www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit](http://www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit) zu finden.

## 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, <http://www.bfarm.de/> anzuzeigen.



Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8-10  
13435 Berlin  
[www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)

Leitfaden für medizinische Fachkräfte (Version 5, Stand: Juli 2022)