

Wichtige Sicherheitsinformationen

Valproat (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®): Risiko kongenitaler Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei der Exposition während der Schwangerschaft

An das medizinische Fachpersonal

Die Zulassungsinhaber der Präparate mit Valproat möchten Sie in Abstimmung mit Swissmedic von der Ausweitung der Warnhinweise im Zusammenhang mit der Anwendung aller Präparate auf Basis von Valproat sowie entsprechender Derivate (Natriumvalproat, Valproinsäure) informieren, die auf einer Überprüfung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses auf europäischer Ebene beruht.

Zusammenfassung

- Kinder, die *in utero* Valproat ausgesetzt sind, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Entwicklungsstörungen (bis zu 30 bis 40% der Fälle) und/oder kongenitale Missbildungen (in rund 10% der Fälle).
- Valproat sollte jungen Mädchen, Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter sowie schwangeren Frauen nur bei ausbleibender Wirkung aller medikamentösen Alternativen oder bei Unverträglichkeit gegenüber allen medikamentösen Alternativen verschrieben werden.
- Die Behandlung mit Valproat sollte von einem Arzt, der in der Betreuung von Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.
- Das Nutzen/Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Valproat muss vor der ersten Verschreibung von Valproat, bei jeder regelmässigen Behandlungskontrolle, wenn ein Mädchen die Pubertät erreicht oder wenn eine Frau im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig überprüft werden.
- Sie sollten sicherstellen, dass alle Patientinnen informiert sind und Folgendes verstehen:
 - Die Risiken, die mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft assoziiert sind
 - Die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während der Behandlung
 - Die Bedeutung einer regelmässigen Beobachtung zur Neubeurteilung der Behandlung
 - Die Notwendigkeit, den Arzt schnell aufzusuchen, falls die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist

Zusätzliche Sicherheitsinformationen und Empfehlungen

Risiko für abnormen Ausgang der Schwangerschaft

Valproat steht im Zusammenhang mit einem Risiko für einen dosisabhängigen abnormen Ausgang der Schwangerschaft, unabhängig davon ob Valproat als Monotherapie oder mit anderen Medikamenten eingenommen wird. Die Daten legen nahe, dass das Risiko für eine abnorme



Schwangerschaft bei Einnahme von Valproat mit anderen Medikamenten zur Behandlung von Epilepsie im Vergleich zur Einnahme von Valproat als Monotherapie höher ist.

- Das Risiko einer kongenitalen Missbildung liegt bei 10%. Studien mit Kindern im Vorschulalter, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, zeigen, dass bei 30 bis 40% von ihnen in den ersten Entwicklungsphasen Verzögerungen vorlagen (Verzögerung beim Spracherwerb und/oder beim Gehen lernen, eingeschränkte intellektuelle und sprachliche Fähigkeiten, Gedächtnisprobleme).^{1,2,3,4,5}
- In einer Studie mit Kindern im Alter von 6 Jahren, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren, lag der Intelligenzquotient (IQ) im Durchschnitt 7 bis 10 Punkte unter jenem der Kinder, die *in utero* anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.⁶
- Die zur Verfügung stehenden Daten zeigen, dass Kinder, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kontrollpopulationen ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen (rund dreimal häufiger) und für frühkindlichen Autismus (rund fünfmal häufiger) haben.
- Limitierte Daten verweisen darauf, dass Kinder, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Symptomen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.^{7,8,9}

Angesichts dieser Risiken sollte Valproat zur Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter nur eingesetzt werden, wenn dies unumgänglich ist (d.h. bei ausbleibender Wirkung aller medikamentöser Alternativen oder Unverträglichkeit gegenüber allen medikamentösen Alternativen).

Das Nutzen/Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Valproat muss vor der ersten Verschreibung von Valproat, bei jeder regelmässigen Behandlungskontrolle, wenn ein Mädchen die Pubertät erreicht oder wenn eine Frau im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig überprüft werden.

Falls Sie sich entscheiden, Valproat einer Frau im gebärfähigen Alter zu verschreiben, muss diese während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und detailliert über die Risiken, die für das ungeborene Kind bestehen, falls sie während der Behandlung mit Valproat schwanger wird, informiert werden.

Behandlung während der Schwangerschaft

Falls eine Frau, die an Epilepsie oder bipolaren Störungen leidet und mit Valproat behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist, sollte die Anwendung anderer Arzneimittel erwogen werden.

Falls die Behandlung mit Valproat mangels Alternativen während der Schwangerschaft unbedingt fortgeführt werden muss, sollte:

- die geringste wirksame Tagesdosis von Valproat verwendet werden, und zwar über den Tag verteilt. Präparate mit verlangsamer Freisetzung sind anderen Präparaten eventuell vorzuziehen.
- eine spezialisierte pränatale Überwachung sichergestellt werden, um die Entwicklung des ungeborenen Kindes zu überwachen, einschliesslich des Auftretens möglicher Anomalien im Bereich des Neuralrohres sowie anderer Missbildungen.

Eine frühzeitige Supplementation mit Folsäure mit dem Ziel, das Risiko für Anomalien des Neuralrohrverschlusses zu vermindern, ist wie bei allen anderen Schwangerschaften empfohlen.

Allerdings ist die vorbeugende Wirkung der Folsäure auf die durch Valproat bedingten Missbildungen derzeit noch nicht belegt.

Die Arzneimittelinformation (Fachinformation und Patienteninformation, aktualisierte Version vom Juni 2014) für Präparate mit Valproat enthält bereits das Wichtigste dieser Informationen. Sie wird jedoch vervollständigt, wobei einige Daten präzisiert werden, um die Informationen so klar wie möglich darzustellen.

Die aktuellste Arzneimittelinformation finden Sie auf der Website von Swissmedic unter www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch.

Informationsmaterial für Ärzte und Patientinnen wird demnächst zur Verfügung gestellt, um die Kommunikation bezüglich der Risiken, die mit der Einnahme von Valproat bei Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen zu erleichtern. Diese Dokumente werden in nationalen Sprachen auf der Website von Swissmedic (<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/index.html?lang=de>) sowie auf den Websites der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen in kürze zur Verfügung gestellt.

Medizinische Informationen

Falls Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen wünschen, bitten wir Sie, sich an die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen zu wenden (siehe Liste im Anhang).

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für **Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen** (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EViS) können UAW direkt oder durch Hochladen einer xml-Datei erfasst werden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular ans Pharmacovigilance-Zentrum zu schicken. Dieses Formular ist auf der Website von Swissmedic zu finden oder kann direkt bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 058 462 02 23). (Alle erforderliche Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance >).

Mit freundlichen Grüssen

Sanofi-aventis (suisse) sa

Dr. Dorothee Alfonso
Head of Regulatory, Quality and PV

Dr. Frank Verholen
Head of Medical affairs

In Zusammenarbeit mit **Desitin Pharma GmbH**, **Sandoz Pharmaceuticals AG** und **Orion Pharma AG**

ANHANG

Präparate	Inhaberin der Genehmigung für das Inverkehrbringen
DEPAKINE sol 300 mg/ml DEPAKINE sirop 60 mg/ml DEPAKINE subst sèche 400 mg c solv 4 ml DEPAKINE Chrono cpr pell 300 mg sécables DEPAKINE Chrono cpr pell 500 mg sécables VALPROATE CHRONO Zentiva cpr pell 300 mg VALPROATE CHRONO Zentiva cpr pell 500 mg	Sanofi-aventis (suisse) sa 3, route de Montfleury - 1214 Vernier Tel. +41 58 440 21 00
ORFIRIL long caps ret 150 mg ORFIRIL long caps ret 300 mg ORFIRIL long minipacks cpr ret 500 mg ORFIRIL long minipacks cpr ret 1000 mg ORFIRIL sirop 300 mg/5ml ORFIRIL sol inj 300 mg/3ml VALPROAT CHRONO Desitin cpr ret 300 mg VALPROAT CHRONO Desitin cpr ret 500 mg	Desitin Pharma GmbH Hammerstrasse 47 - 4410 Liestal Tel. +41 61 926 60 10
VALPROAT Sandoz cpr ret 300 mg VALPROAT Sandoz cpr ret 500 mg	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 - 6343 Rotkreuz Tel. +41 41 763 74 11
CONVULEX caps 150 mg CONVULEX caps 300 mg CONVULEX caps 500 mg CONVULEX sirop	Orion Pharma AG Baarerstrasse 75 - 6300 Zug Tel. +41 41 767 40 90

Quellen

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

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

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

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

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

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

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

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