



Dezember 2014

Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach Abschluss einer europaweiten Evaluierung über wichtige neue Informationen und über verstärkte Sicherheitswarnungen in Bezug auf Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium und Valpromid), in Kenntnis setzen.

Zusammenfassung:

- **Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40 % der Fälle) und/oder angeborene Missbildungen (in ca. 10 % der Fälle).**
- **Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.**
- **Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/ einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/ der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.**
- **Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.**
- **Sie müssen sicherstellen, dass alle Patientinnen über Folgendes informiert sind und den Inhalt verstehen:**
 - **die mit Valproat während der Schwangerschaft verbundenen Risiken,**
 - **die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütung,**
 - **die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung,**
 - **die Notwendigkeit einer sofortigen Beratung, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird.**

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Empfehlungen

Risiko für Anomalien des Neugeborenen

Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit einem dosisabhängigen Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die Daten legen nahe, dass bei Einnahme von Valproat zur Behandlung von Epilepsie zusammen mit anderen Arzneimitteln ein höheres Risiko für Anomalien besteht, als wenn Valproat alleine eingenommen wird.

- Das Risiko für angeborene Missbildungen beträgt ca. 10 %, während Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40 % zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und/oder zu laufen, haben geringe geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz und leiden unter Gedächtnisproblemen^{1, 2, 3, 4, 5}.
- Der Intelligenzquotient (IQ), der in einer Studie bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib gemessen wurde, war durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren⁶.
- 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.
- Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder, die im Mutterleib gegenüber Valproat exponiert waren, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln^{7, 8, 9}.

Angesichts dieser Risiken sollte Valproat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nur zur Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist, z. B. in Fällen, in denen andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.

Wenn Sie die Entscheidung treffen, einer Frau im gebärfähigen Alter Valproat zu verschreiben, muss diese Frau während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und im vollen Umfang über die Risiken für das ungeborene Kind informiert sein, falls sie während der Behandlung mit Valproat schwanger wird.

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

Behandlung während der Schwangerschaft

Falls eine Frau, die unter Epilepsie oder einer bipolaren Störung leidet und mit Valproat behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sollten alternative Behandlungen erwogen werden.

Bei Fortsetzung der Valproat-Behandlung während der Schwangerschaft:

- Es ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die tägliche Dosis in mehrere kleine Dosen aufzuteilen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Die Anwendung einer Retardformulierung kann anderen Darreichungsformen vorzuziehen sein.
- Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um die Entwicklung des Ungeborenen zu überwachen, einschließlich des möglichen Auftretens von Neuralrohrdefekten oder anderen Missbildungen.
- Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, welches bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch legt die verfügbare Evidenz nicht nahe, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

Die Produktinformation wird so aktualisiert, dass sie unsere aktuellen Kenntnisse über die verfügbare Evidenz wiedergibt und die neuen Informationen so klar wie möglich darlegt.

Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientinnen werden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt, um sie über die Risiken zu informieren, die mit der Gabe von Valproat an Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen verbunden sind. Diese sind als Anlage diesem Rote-Hand-Brief beigefügt und werden auf den Internetseiten der Zulassungsinhaber bereitgestellt.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in Verbindung mit der Anwendung von Valproat-haltigen Arzneimitteln stehen, an den pharmazeutischen Unternehmer (siehe unten) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > Formulare oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Telefax: (02 28)207-52 07

Dieses Arzneimittel unterliegt der zusätzlichen Überwachung.

Kontaktinformationen

Wenn Sie weitere Fragen zu Valproat-haltigen Arzneimitteln haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die in der Anlage aufgeführten pharmazeutischen Unternehmen. Relevante Abschnitte der Produktinformation, die überarbeitet worden sind, sind über die Webseiten der Zulassungsinhaber abrufbar oder können beim Zulassungsinhaber angefordert werden.

Anlagen

**Schulungsmaterialien (Leitfaden für medizinische Fachkräfte mit den Anlagen
Patienteninformationsbroschüre und Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung)**

Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland:

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, www.1apharma.de

(Valproat - 1 A Pharma 150 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat - 1 A Pharma 300 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten; Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten; Valproat - 1 A Pharma 600 mg magensaftresistente Filmtabletten)

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.abz.de

(Valproat AbZ 300 mg Retardtabletten; Valproat AbZ 500 mg Retardtabletten, Valproat-CT 150 mg Filmtabletten, Valproat-CT 300 mg Filmtabletten, Valproat-CT 600 mg Filmtabletten, Valproat chrono-CT 300 mg Retardtabletten, Valproat chrono-CT 500 mg Retardtabletten)

ACA Müller ADAG Pharma AG, Hauptstraße 99, 78244 Gottmadingen, www.aca-mueller.de

(Orfiril Saft, Lösung zum Einnehmen)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, www.aliud.de

(Valpro AL 300 mg Retardtabletten; Valpro AL 500 mg Retardtabletten)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlin, www.aristo-pharma.de

(espa-valept 300 mg retard; espa-valept 500 mg retard; Valproat Aristo 300 mg magensaftresistente Filmtabletten; Valproat Aristo 300 mg/ g Tropfen zum Einnehmen; Valproat Aristo 600 mg magensaftresistente Filmtabletten)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, www.betapharm.de

(Valpro beta, Tropfen zum Einnehmen, Lösung; Valpro beta 150, Filmtabletten; Valpro beta 300, Filmtabletten; Valpro beta 600, Filmtabletten; Valpro beta chrono 300 mg Retardtabletten; Valpro beta chrono 500 mg Retardtabletten)

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de/produkte

(Orfiril 100mg/ml Injektionslösung; Orfiril 150; Orfiril 300; Orfiril 600; Orfiril long 1000 mg; Orfiril long 150 mg; Orfiril long 300 mg; Orfiril long 500 mg; Orfiril Saft; Valproat chrono Desitin 300mg Retardtabletten; Valproat chrono Desitin 500mg Retardtabletten)

Dolorgiet GmbH & Co.KG, Otto-von-Guericke-Str. 1, 53757 Sankt Augustin, www.dolorgiet.de

(Leptilan 150 mg; Leptilan 300 mg; Leptilan 600 mg)

EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau, www.emramed.de

(Convulex 300 - 300mg/magensaftresistente Kapsel, Convulex 500mg, Depakine 300mg/ml Lösung, Orfiril Saft)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, www.eurim.de

(Convulex 500 mg magensaftresistente Kapseln, Depakine 300 mg/ml Lösung sowie Orfiril Saft 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen)

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Österreich, www.gl-pharma.at

(Convulex 300 magensaftresistente Kapseln; Convulex 150 magensaftresistente Kapseln; Convulex 500 magensaftresistente Kapseln; Convulex Tropflösung; Convulex 300 mg Retardtabletten; Convulex 500 mg Retardtabletten)

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, www.heumann.de
(Valproat Heumann 150 mg magensaftresistente Tabletten; Valproat Heumann 300 mg magensaftresistente Tabletten; Valproat Heumann 600 mg magensaftresistente Tabletten; Valproat Heumann chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat Heumann chrono 500 mg Retardtabletten)

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Hozkirchen, www.hexal.de
(Valproat HEXAL 150 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL 300 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL 300 mg/ml Lösung; Valproat HEXAL 600 mg Filmtabletten; Valproat HEXAL chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat HEXAL chrono 500 mg Retardtabletten)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com
(Convulex 300 mg magensaftresistente Kapseln; Orfiril Saft, 60 mg/ml, Lösung zum Einnehmen)

Mylan dura GmbH, Wittichstr. 6, 64295 Darmstadt, www.mylan-dura.de/start
(valprodura 150mg, magensaftresistente Filmtabletten; valprodura 300mg magensaftresistente Filmtabletten; valprodura 600mg, magensaftresistente Filmtabletten)

neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 23, 40764 Langenfeld, www.neuraxpharm.de
(Valproat-neuraxpharm; Valproat-neuraxpharm 150 mg; Valproat-neuraxpharm 300 mg; Valproat-neuraxpharm 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Valproat-neuraxpharm 600 mg; Valproat-neuraxpharm chrono 300 mg; Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg)

Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, www.teva.de
(Valproat-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten; Valproat-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten; Valproinsäure- ratiopharm 150 Filmtabletten; Valproinsäure- ratiopharm 300 Filmtabletten; Valproinsäure- ratiopharm 600 Filmtabletten; Valproinsäure- ratiopharm Lösung)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860 , 65908 Frankfurt am Main, <https://mein.sanofi.de/>
(Ergenyl 150 mg; Ergenyl 300 mg; Ergenyl 500 mg; Ergenyl chrono 300 mg; Ergenyl chrono 500 mg; Ergenyl intravenös; Ergenyl vial; Ergenyl Lösung)

Stadapharm GmbH, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, www.stada.de
(Valproat STADA 300 mg Retardtabletten; Valproat STADA 500 mg Retardtabletten)

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, www.tad.de
(Valpro TAD 300 mg; Valpro TAD 600 mg; Valpro TAD chrono 300 mg; Valpro TAD chrono 500 mg; Valpro TAD Lösung)

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.ratiopharm.de
(Convulsofin Tabletten)

Winthrop Arzneimittel GmbH / Zentiva Pharma GmbH, Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt am Main, <http://www.zentiva.de>
(Valproat Chrono Winthrop 300 mg Retardtabletten; Valproat Chrono Winthrop 500 mg Retardtabletten)