

# Wichtige Sicherheitsinformationen

Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®

Dezember 2018

## Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

*Information für Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie, Psychiatrie, Pädiatrie, Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Hebammen, Familienplanungszentren, Chefärztinnen/Chefärzte und leitende Ärztinnen/Ärzte der internistischen Abteilungen von Spitälern und Krankenhaus- und Offizinapotheker/-innen in der Schweiz*

Sehr geehrte medizinische Fachperson,

Mit diesem Schreiben informieren wir Sie in Abstimmung mit Swissmedic über die Überarbeitung der Fach- und Patienteninformationen für Valproat-haltige Arzneimittel. Diese Überarbeitung betrifft neue Kontraindikationen, verschärfte Warnhinweise und eine Reihe von Massnahmen zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft.

### Zusammenfassung

- **Valproat darf bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, ausser wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.**
- **Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40 % der Fälle) und angeborene Missbildungen (in rund 10 % der Fälle).**
- **In Bezug auf eine Schwangerschaft gelten für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter neue Kontraindikationen:**
  - **Bei Epilepsie**
    - **Valproat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, ausser wenn keine anderen geeigneten Behandlungen in Frage kommen.**
    - **Valproat ist bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie weiter unten beschrieben) werden eingehalten.**
  - **Bei bipolaren Störungen**
    - **Valproat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.**
    - **Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie weiter unten beschrieben) werden eingehalten.**
- **Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die zurzeit Valproat anwenden, muss die Behandlung gegebenenfalls erneut beurteilt werden, um zu entscheiden, ob die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie unten beschrieben) eingehalten werden.**

## **Kernpunkte des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:**

Der verschreibende Arzt muss Folgendes sicherstellen:

- Die individuellen Umstände der Patientin werden berücksichtigt, wobei die Patientin aktiv einbezogen wird, um ihre Mitwirkung sicherzustellen; es werden Therapieoptionen besprochen, und es wird sichergestellt, dass die Patientin sich der Risiken bewusst ist und die Massnahmen zur Verringerung dieser Risiken verstanden hat.
- Das Risiko einer Schwangerschaft wird bei allen Patientinnen beurteilt.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson ist/sind sich der Art und des Ausmasses der Risiken für angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, bewusst.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson ist/sind sich der Notwendigkeit bewusst, vor Behandlungsbeginn und bei Bedarf während der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson wurde(n) im Hinblick auf die Empfängnisverhütung beraten und ist/sind in der Lage, die Vorgaben zur Verwendung einer wirksamen Verhütung ohne Unterbrechung über die gesamte Dauer der Behandlung mit Valproat zu befolgen (weitere Details sind dem Unterkapitel „Empfängnisverhütung“ der Fachinformation zu entnehmen).
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson ist/sind sich der Notwendigkeit bewusst, dass ein(e) in der Behandlung von Epilepsie bzw. bipolaren Störungen erfahrene(r) Facharzt/Fachärztin regelmässig (mindestens einmal jährlich) die Behandlung überprüft.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson ist/sind sich der Notwendigkeit bewusst, den Arzt/die Ärztin aufzusuchen, sobald die Patientin eine Schwangerschaft plant, um diese rechtzeitig zu besprechen und die Behandlung vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung umzustellen.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson ist/sind sich der Notwendigkeit bewusst, im Falle einer Schwangerschaft dringend den Arzt/die Ärztin aufzusuchen.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson hat/haben die Patienteninformationsbroschüre erhalten.
- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson hat/haben erklärt, die mit der Einnahme von Valproat verbundenen Risiken und erforderlichen Vorsichtsmassnahmen verstanden zu haben (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen betreffen auch Frauen, die nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, der/die verordnende Arzt/Ärztin ist der Ansicht, dass eindeutige Gründe für die Annahme vorliegen, dass kein Schwangerschaftsrisiko besteht.

Darüber hinaus muss der Apotheker/die Apothekerin (oder der Arzt/die Ärztin, falls er/sie das Medikament abgibt) Folgendes sicherstellen:

- Die Patientenkarte muss bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt werden, und die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson muss/müssen deren Inhalt verstehen.
- Es muss verstärkt auf die Sicherheitshinweise eingegangen werden, insbesondere auf die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.

- Die Patientin und ggf. ihre gesetzliche Vertretungsperson wurde(n) angewiesen, die Anwendung von Valproat nicht abubrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich ihren Facharzt/ihre Fachärztin aufzusuchen.
- Valproat muss in der Originalverpackung mit einem aussen angebrachten Warnhinweis (Piktogramm) abgegeben werden.

In der Anlage zum vorliegenden Schreiben befindet sich eine Checkliste zu folgenden Aspekten:

- Anwendung von Valproat bei Mädchen
- Ausschluss einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn mit Valproat
- Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode
- Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Facharzt/eine Fachärztin
- Nutzung des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung (bei Behandlungsbeginn und nach jeder der mindestens einmal jährlich erfolgenden Überprüfungen der Behandlung)
- Weiteres Vorgehen in Bezug auf die Valproat-Behandlung, wenn eine Schwangerschaft geplant wird oder besteht

Die Produktinformationen aller Valproat-haltigen Arzneimittel wurden entsprechend aktualisiert und enthalten ausführliche Instruktionen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm.

Es wird empfohlen, dass Schwangere, die mit Valproat behandelt werden, ins Antiepileptika-Register und ins Schwangerschafts-Register aufgenommen werden.

### **Schulungsmaterial**

Folgendes Schulungsmaterial zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft steht zur Verfügung: eine Patientenkarte, ein Leitfaden für Patientinnen, ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung sowie ein Leitfaden für verordnende Ärzte/Ärztinnen, Apotheker/-innen und anderes medizinisches Fachpersonal, das an der Betreuung von Frauen beteiligt ist, welche im gebärfähigen Alter sind und Valproat anwenden. Diese überarbeiteten Materialien sind zu verwenden, sobald sie verfügbar sind.

**Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat einnehmen, muss die Patienteninformationsbroschüre und die Patientenkarte ausgehändigt werden. Das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung muss bei Behandlungsbeginn und bei jeder Überprüfung der Valproat-Behandlung vom Facharzt/von der Fachärztin ausgefüllt werden.**

### **Hintergrundinformationen**

Im Jahr 2015 wurden in der Schweiz anknüpfend an Massnahmen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die Warnhinweise und Anwendungseinschränkungen von Valproat-haltigen Arzneimitteln bei Frauen und Mädchen verschärft, um das Risiko von Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Neugeborenen, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu minimieren. Nachdem Bedenken zur Wirksamkeit dieser Massnahmen geäussert wurden, hat das PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*; der EMA-Ausschuss für die Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) die Massnahmen bewertet und ist zu der Einschätzung gelangt, dass die Bedenken begründet sind. Daher hat das PRAC neue Massnahmen eingeführt. Diese Massnahmen werden auch in der Schweiz und im Rest der Welt umgesetzt.

## *Risiken für Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen*

Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln teratogen und geht mit Anomalien im Schwangerschaftsverlauf einher. Die Daten deuten darauf hin, dass bei der Behandlung von Epilepsie mit Valproat in Kombination mit anderen Arzneimitteln ein höheres teratogenes Risiko besteht als bei Valproat in Monotherapie.

- 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 % von ihnen zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringere geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprech- und Sprachkompetenz und Gedächtnisprobleme.<sup>1,2,3,4,5</sup>
- 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 waren<sup>6</sup>.
- Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Kontrollpopulation der Studie ein erhöhtes Risiko für Störungen des Autismus-Spektrums (rund dreifach erhöht) und für kindlichen Autismus (rund fünffach erhöht) haben<sup>7</sup>.
- Limitierte Daten deuten darauf hin, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Symptomen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.<sup>8</sup>

## **Medizinische Informationen**

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

## **Meldung unerwünschter Wirkungen**

Für **Meldungen unerwünschter Wirkungen** (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EViS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > arktüberwachung > Pharmacovigilance

Mit freundlichen Grüßen

**sanofi-aventis (schweiz) ag**

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

Die neuen Schulungsmaterialien sind bei den nachstehend genannten Unternehmen sowie bei der Swissmedic erhältlich: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (DHPC/HPC-Bereich).

Präparate	InhaberIn der Genehmigung für das Inverkehrbringen
DEPAKINE Lös 300 mg/ml DEPAKINE Sirup 60 mg/ml DEPAKINE Trockensub 400 mg c Solv 4 ml DEPAKINE Chrono Filmtabl 300 mg teilbar DEPAKINE Chrono Filmtabl 500 mg teilbar VALPROATE CHRONO Sanofi Filmtabl 300 mg VALPROATE CHRONO Sanofi Filmtabl 500 mg	<b>sanofi-aventis (schweiz) ag</b> 3, Route de Montfleury - 1214 Vernier Tel. +41 58 440 21 00 <a href="http://www.sanofi.ch">www.sanofi.ch</a>
ORFIRIL long Ret Kaps 150 mg ORFIRIL long Ret Kaps 300 mg ORFIRIL long Minipacks Ret Tabl 500 mg ORFIRIL long Minipacks Ret Tabl 1000 mg ORFIRIL Sirup 300 mg/5ml ORFIRIL Inj Lös 300 mg/3ml VALPROAT CHRONO Desitin Ret Tabl 300 mg VALPROAT CHRONO Desitin Ret Tabl 500 mg	<b>Desitin Pharma GmbH</b> Hammerstrasse 47 – 4410 Liestal Tel. +41 61 926 60 10 <a href="http://www.desitin.ch">www.desitin.ch</a>
VALPROAT Sandoz Ret Tabl 300 mg VALPROAT Sandoz Ret Tabl 500 mg	<b>Sandoz Pharmaceuticals AG</b> Suurstoffi 14 – 6343 Rotkreuz Tel. +41 41 763 74 11 <a href="http://www.sandoz.com">www.sandoz.com</a>
CONVULEX Kaps 150 mg CONVULEX Kaps 300 mg CONVULEX Kaps 500 mg CONVULEX Sirup	<b>Axapharm AG</b> Zugerstrasse 32 – 6340 Baar Tel. +41 41 766 83 83 <a href="http://www.axapharm.ch">www.axapharm.ch</a>

## Quellen

<sup>1</sup> Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

<sup>2</sup> Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

<sup>3</sup> Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647.

<sup>4</sup> Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

<sup>5</sup> Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

<sup>6</sup> Meador KJ, et al. 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.

<sup>7</sup> Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

<sup>8</sup> Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.

## ANHANG

### Ergänzende Anmerkungen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm:

Die folgenden in Form einer Checkliste aufbereiteten Punkte basieren auf dem jährlich auszufüllenden Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung (genauer: dem vom Facharzt/der Fachärztin auszufüllenden Teil des Formulars). Der Facharzt/die Fachärztin hat bei jedem Besuch der Patientin zu überprüfen, dass die folgenden Punkte erfüllt sind:

Ich bestätige, dass die Behandlung mit Valproat bei der Patientin erforderlich ist, weil:

- die Patientin auf andere Behandlungen nicht hinreichend anspricht oder
- die Patientin andere Behandlungen nicht verträgt

Ich habe folgende Informationen mit der Patientin bzw. ihrer gesetzlichen Vertretungsperson abgeklärt:

Die Gesamtrisiken für Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, liegen bei:

- rund 10 % für Geburtsfehler und
- bis zu 30–40 % für eine Vielzahl von Problemen in der neurologischen Entwicklung, die zu ausgeprägten Lernschwierigkeiten führen können.

Valproat darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (ausser in seltenen Situationen bei Epilepsie-Patientinnen, die auf andere Behandlungen nicht ansprechen oder diese nicht vertragen), und die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen eingehalten werden.

Notwendigkeit einer regelmässig (mindestens einmal jährlich) durchzuführenden fachärztlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat und der Erfordernis, diese Behandlung auch weiterhin fortzuführen.

Notwendigkeit eines (Plasma-)Schwangerschaftstests mit negativem Ergebnis zu Beginn der Behandlung und regelmässig danach (bei Patientinnen im gebärfähigen Alter).

Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (bei Patientinnen im gebärfähigen Alter).

Notwendigkeit, einen Termin beim Facharzt/bei der Fachärztin zu vereinbaren, sobald die Patientin eine Schwangerschaft plant, um sicherzustellen, dass die Umstellung auf eine alternative Behandlungsoption rechtzeitig vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung besprochen und durchgeführt wird.

Notwendigkeit, im Falle einer vermuteten oder ungewollten Schwangerschaft sofort den Arzt/die Ärztin zu kontaktieren.

Ich habe der Patientin bzw. ihrer gesetzlichen Vertretungsperson den Patientenleitfaden übergeben.

Liegt eine Schwangerschaft vor, bestätige ich hiermit, dass die schwangere Patientin:

- die niedrigste wirksame Valproat-Dosis erhalten hat, um mögliche gesundheitsschädliche Wirkungen auf das ungeborene Kind zu minimieren.
- über die Möglichkeiten der Beratung und Unterstützung während der Schwangerschaft sowie über die geeignete Überwachung ihres Kindes im Rahmen ihrer Schwangerschaft informiert wurde