



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. November 2014
EMA/709243/2014

CMDh beschließt, Warnungen bezüglich der Anwendung von Valproat enthaltenden Arzneimitteln bei Frauen und Mädchen zu verstärken

Frauen sollen über die Risiken einer Valproatanwendung während der Schwangerschaft und die Notwendigkeit der Empfängnisverhütung besser informiert werden

Die CMDh*, ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) repräsentiert, hat sich darauf verständigt, die Warnungen bezüglich der Anwendung von Valproat enthaltenden Arzneimitteln bei Frauen und Mädchen zu verstärken, da bei Babys, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, ein Risiko für Missbildungen und Entwicklungsprobleme besteht. Die Warnungen sollen sicherstellen, dass sich die Patientinnen der Risiken bewusst sind und dass sie Valproat nur dann einnehmen, wenn es wirklich erforderlich ist.

Ärzten in der EU wird nun geraten, schwangeren Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter oder Mädchen Valproat gegen Epilepsie oder bipolare Störungen nur dann zu verschreiben, wenn andere Behandlungen unwirksam sind oder nicht vertragen werden. Patientinnen mit Epilepsie oder bipolarer Störung, für die Valproat die einzige Therapieoption ist, sollten bezüglich der Anwendung wirksamer Methoden der Empfängnisverhütung beraten werden. Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankungen hat.

Frauen und Mädchen, denen Valproat verschrieben wurde, sollten die Einnahme des Arzneimittels erst nach Rücksprache mit ihrem Arzt beenden, da dies zu gesundheitlichen Schäden bei ihnen selbst oder dem ungeborenen Kind führen kann.

In Ländern, in denen Valproat enthaltende Arzneimittel auch zur Prävention von Migräne zugelassen sind, darf Valproat bei Schwangeren zu diesem Zweck nicht eingesetzt werden. Ärzte müssen eine Schwangerschaft ausschließen, bevor sie eine präventive Behandlung gegen Migräne beginnen. Darüber hinaus dürfen Ärzte Frauen, die keine wirksame Empfängnisverhütung betreiben, Valproat zur Migräneverhütung nicht verschreiben.

Diese Empfehlungen orientieren sich an einer Überprüfung neuerer Studien, in denen bei 30 % bis 40 % von Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, Entwicklungsprobleme

* Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel



beobachtet wurden. Dazu gehörten z. B. eine verzögerte Entwicklung des Geh- und Sprechvermögens, Gedächtnisprobleme, Sprachschwierigkeiten und geringere intellektuelle Fähigkeiten.^{1,2,3,4,5}

Aus früheren Daten geht hervor, dass bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, auch ein höheres Risiko für Störungen des autistischen Spektrums (etwa 3-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung) sowie für Autismus im Kindesalter besteht (5-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Kinder nach Valproatexposition im Mutterleib mit höherer Wahrscheinlichkeit Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) entwickeln könnten.^{6,7,8}

Darüber hinaus besteht bei Kindern nach Valproatexposition im Mutterleib ein Risiko von 11 % für Missbildungen bei der Geburt (wie z. B. Neuralrohrdefekte und Gaumenspalte)⁹ im Vergleich zu einem 2- bis 3-%igen Risiko bei Kindern in der allgemeinen Bevölkerung.

Ärzte sollten sicherstellen, dass ihre Patientinnen über das Risiko einer Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft ausreichend informiert werden, und die Notwendigkeit einer Behandlung bei Patientinnen im gebärfähigen Alter regelmäßig überprüfen. Außerdem sollten Ärzte bei Patientinnen, die schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, oder bei Mädchen, die die Pubertät erreichen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Valproat enthaltende Arzneimittel neu bewerten.

Die Überprüfung von Valproat wurde vom Ausschuss der EMA für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt, dessen Empfehlungen die CMDh sich anschloss.

Die Empfehlungen zur Anwendung von Valproat bei Frauen und Mädchen werden von den EU-Mitgliedstaaten gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.

Informationen für Patienten

- **Beenden Sie die Einnahme Ihres Valproat enthaltenden Arzneimittels nicht, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben, da dies bei Ihnen oder Ihrem ungeborenen Kind zu Gesundheitsschäden führen kann.**
- Valproat enthaltende Arzneimittel können Missbildungen und Probleme in frühen Entwicklungsstadien bei Kindern verursachen, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt werden.
- Wenn Sie schwanger werden können, sollten Sie eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Sollten Sie Fragen dazu haben, welche Empfängnisverhütungsmethode für Sie geeignet ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Teilen Sie Ihrem Arzt umgehend mit, wenn Sie schwanger werden, glauben, schwanger zu sein oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung sofort überprüfen.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung oder zur Empfängnisverhütung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

Nach einer Bewertung der Daten über die Risiken der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft wurden die Empfehlungen für die Anwendung von Valproat bei Frauen und Mädchen aktualisiert:

- Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen bei Patientinnen im gebärfähigen Alter

- Verschreiben Sie Valproat enthaltende Arzneimittel gegen Epilepsie und bipolare Störungen nur dann, wenn andere Behandlungen nicht wirken oder nicht vertragen werden.
 - Beraten Sie Patientinnen, die Valproat enthaltende Arzneimittel anwenden, im Hinblick auf eine wirksame Empfängnisverhütung während ihrer Behandlung.
 - Stellen Sie sicher, dass die Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen von einem Arzt überwacht wird, der Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankungen hat.
 - Erwägen Sie alternative Behandlungen, wenn eine Patientin während der Behandlung mit Valproat schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant. Führen Sie bei Patientinnen, die Valproat einnehmen, und Mädchen, die die Pubertät erreichen, regelmäßig eine Überprüfung der Notwendigkeit einer Behandlung und eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch.
 - Informieren Sie Patientinnen über die Risiken einer Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft.
- Prävention von Migräne (in Ländern, wo diese Indikation zugelassen ist)
 - Verschreiben Sie Valproat nicht Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden oder bereits schwanger sind. Dies ist jetzt kontraindiziert.
 - Schließen Sie eine Schwangerschaft aus, bevor Sie bei einer Patientin eine Valproatbehandlung gegen Migräne einleiten.
 - Beenden Sie eine Valproatbehandlung im Fall einer Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft geplant ist.
 - Stellen Sie sicher, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter sich darüber im Klaren sind, dass sie während der gesamten Behandlung Empfängnisverhütung betreiben müssen.
 - Informieren Sie Patientinnen über die Risiken einer Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft.

Angehörige der Gesundheitsberufe in der EU erhalten ein Informationsschreiben („Dear Healthcare Professional Letter“) sowie zusätzliches Informationsmaterial zu diesen Empfehlungen.

Literatur

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, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3): 339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23): 1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7): 643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1): 229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16): 1696-1703.

7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct;22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Valproat enthaltende Arzneimittel werden zur Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen angewendet. In einigen EU-Mitgliedstaaten sind sie darüber hinaus zur Prävention von Migränekopfschmerz zugelassen.

Die Wirkstoffe werden auf den Verpackungen als Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat semisodium oder Valpromid aufgelistet.

Valproat enthaltende Arzneimittel sind in allen EU-Mitgliedstaaten sowie in Norwegen und Island im Rahmen von nationalen Verfahren zugelassen worden. Sie werden unter verschiedenen Markennamen vermarktet, wie beispielsweise: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil und Valhel.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Valproat enthaltenden Arzneimitteln gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde nach der Veröffentlichung neuer Daten über die Risiken für Missbildungen und Entwicklungsprobleme bei Babys, die im Mutterleib gegenüber Valproat exponiert waren, auf Ersuchen der Arzneimittelzulassungsbehörde des Vereinigten Königreichs (MHRA) im Oktober 2013 eingeleitet.

Die Überprüfung der Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem zuständigen Ausschuss der EMA für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln, durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen abgab. Da Valproat enthaltende Arzneimittel in der EU alle auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) zur Stellungnahme weitergeleitet. Die CMDh, ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten repräsentiert, ist für die EU-weite Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren zugelassen sind.

Der Standpunkt der CMDh wurde einvernehmlich angenommen und die Empfehlungen zur Anwendung von Valproat bei Frauen und Mädchen werden in den EU-Mitgliedstaaten gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.

Kontaktdaten unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu