



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31.05.2018
EMA/375438/2018

Neue Maßnahmen zur Vermeidung einer Valproatexposition in der Schwangerschaft befürwortet

Vertreter der Mitgliedstaaten vereinbaren neue Einschränkungen und Programm zur Schwangerschaftsprävention

Am 21. März 2018 befürwortete die CMDh¹ neue Maßnahmen zur Vermeidung einer Exposition von ungeborenen Kindern gegenüber Valproat-Arzneimitteln im Mutterleib, da bei exponierten Kindern ein höheres Risiko für Fehlbildungen und Entwicklungsprobleme besteht.

Valproat enthaltende Arzneimittel wurden in der EU national für die Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung sowie in einigen Ländern zur Prophylaxe von Migräne zugelassen. Die neuen Maßnahmen umfassen ein Verbot der Anwendung derartiger Arzneimittel gegen Migräne oder bipolare Störung während der Schwangerschaft sowie ein Verbot der Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft, es sei denn, es ist keine andere wirksame Behandlung verfügbar.

Des Weiteren dürfen die Arzneimittel nur dann bei gebärfähigen Frauen oder Mädchen angewendet werden, wenn die Bedingungen eines neuen Programms zur Schwangerschaftsprävention erfüllt sind. Mit dem Programm soll sichergestellt werden, dass Patientinnen vollumfänglich auf die Risiken sowie die Notwendigkeit, eine Schwangerschaft zu vermeiden, hingewiesen werden.

Außerdem muss ein visueller Warnhinweis über die Schwangerschaftsrisiken (als umrandeter Text mit anderen möglichen Elementen, wie z. B. einem Warnsymbol) auf der Verpackung der Arzneimittel angebracht werden, und es sind Warnhinweise in Patientenerinnerungskarten aufzunehmen, die an der Schachtel angebracht sind und bei jeder Ausgabe des Arzneimittels mit diesem ausgehändigt werden.

Die CMDh stimmte dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA, der eine Überprüfung durchführte und die neuen Maßnahmen empfahl, zu, dass Frauen trotz [früherer Empfehlungen](#), die auf eine bessere Aufklärung von Patientinnen über die Risiken im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln abzielten, immer noch nicht in allen Fällen die richtigen Informationen rechtzeitig erhielten. Die durch die CMDh befürworteten neuen Maßnahmen verstärken daher frühere Einschränkungen der Anwendung von Valproat und das Erfordernis, Frauen über das Risiko zu informieren.

¹ Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert.



Unternehmen, die diese Arzneimittel in Verkehr bringen, müssen darüber hinaus weitere Studien über die Art und das Ausmaß der Risiken durchführen und die Anwendung von Valproat und die langfristigen Auswirkungen durch betroffene Schwangerschaften überwachen.

Da die Position der CMDh durch Mehrheitsentscheidung verabschiedet wurde, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die einen endgültigen, EU-weit rechtsverbindlichen Beschluss erließ.

Informationen für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe

- Valproat enthaltende Arzneimittel sind in der EU seit vielen Jahren zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung sowie in einigen Ländern zur Behandlung von Migräne erhältlich. Sie können bekanntermaßen bei einer Einnahme während der Schwangerschaft beim Kind zu Fehlbildungen sowie Entwicklungsstörungen nach der Geburt führen.
- Obwohl zuvor Schritte unternommen worden waren, um Frauen besser über diese Risiken aufzuklären und von der Anwendung von Valproat bei Mädchen und Frauen, sofern keine Alternativen verfügbar waren, abzuraten, zeigen die Daten, dass diese Informationen die Patientinnen nach wie vor nicht erreichen.
- Valproat enthaltende Arzneimittel sind daher nun kontraindiziert, d. h. sie dürfen bei gebärfähigen Mädchen und Frauen nicht angewendet werden, es sei denn, die Bedingungen eines speziellen **Programms zur Schwangerschaftsprävention** werden erfüllt. Hierzu zählen:
 - eine *Beurteilung* jeder Patientin hinsichtlich des Potenzials einer Schwangerschaft;
 - *Schwangerschaftstests* vor Therapiebeginn und bei Bedarf während der Behandlung;
 - *Beratung* über die Risiken einer Behandlung mit Valproat und die Notwendigkeit einer *wirksamen Schwangerschaftsverhütung* während der gesamten Behandlung;
 - Durchführung von mindestens jährlichen *Kontrollen der laufenden Behandlung* durch einen Facharzt;
 - Einführung eines neuen *Formulars zur Anerkennung der Risiken*, das Patientinnen und verordnende Ärzte bei jeder dieser jährlichen Kontrollen durchgehen werden, um zu bestätigen, dass eine entsprechende Beratung erfolgt ist und verstanden wurde.
- Wie zuvor sollte die Behandlung mit Valproat ausschließlich dann eingeleitet werden, wenn alternative Behandlungen nicht geeignet sind; dies schließt junge Mädchen, die die Pubertät noch nicht erreicht haben, ein.
- Während der **Schwangerschaft** ist Valproat kontraindiziert und eine alternative Behandlung sollte für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nach entsprechender Konsultation eines Facharztes beschlossen werden. Dennoch kann es eine kleine Anzahl von Frauen mit Epilepsie geben, für die keine geeignete Behandlungsalternative zu Valproat zur Verfügung steht. Diese sollten angemessen unterstützt und beraten werden.
- Um diesen neuen Bedingungen Rechnung zu tragen, werden Änderungen an der **Produktinformation** (Packungsbeilage für Patienten und Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Angehörige der Gesundheitsberufe) und außerdem an der Verpackung des Arzneimittels vorgenommen, einschließlich eines **visuellen Warnhinweises** als eingerahmter Text, der durch weitere Elemente (wie z. B. ein Symbol) ergänzt werden kann. Die

Arzneimittelbehörden in den jeweiligen Ländern werden Details zum visuellen Warnhinweis entsprechend ihrer jeweiligen nationalen Situation genehmigen.

- **Aufklärungsmaterialien** in Form von Leitfäden für Patientinnen und Ärzte werden ebenfalls aktualisiert, um der aktuellen Situation Rechnung zu tragen und eine altersgerechte Beratung zu ermöglichen. Darüber hinaus wird an die Verpackung eine **Patientenerinnerungskarte** angebracht, damit der Apotheker diese bei der Ausgabe des Arzneimittels mit der Patientin durchgeht.
- Es ist wichtig, dass Patienten alle Bedenken über ihre Medikamente mit qualifizierten Angehörigen der Gesundheitsberufe besprechen. **Frauen und Mädchen, denen Valproat verschrieben wurde, sollten die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht ohne Rücksprache mit ihrem Arzt abbrechen, da dies ihnen oder ihrem ungeborenen Kind schaden könnte.**
- Angehörige der Gesundheitsberufe werden beizeiten weitere Informationen auf nationaler Ebene erhalten, wenn die Umsetzung der Empfehlungen erfolgt ist.

Die Unternehmen, die Valproat in Verkehr bringen, müssen **weitere Studien** durchführen, um Art und Umfang der Risiken im Zusammenhang mit Valproat zu beschreiben und die laufende Anwendung von Valproat sowie die Langzeiteffekte durch betroffene Schwangerschaften zu überwachen. Dies schließt Befragungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten ein, um die Reichweite und Wirksamkeit der neuen Maßnahmen zu bewerten, sowie die Verwendung von Daten bereits bestehender Register, um Fehlbildungen, welche als „fetales Antiepileptika-Syndrom“ bekannt sind und bei Kindern auftreten, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben – auch im Vergleich zu anderen Antiepileptika – näher zu charakterisieren. Dies beinhaltet auch eine retrospektive Beobachtungsstudie, um etwaige Zusammenhänge zwischen einer Valproatexposition bei Männern und dem Risiko von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen, einschließlich Autismus, bei den Nachkommen zu untersuchen. Des Weiteren soll eine Beobachtungsstudie zur Bewertung und Identifizierung von bewährten Praktiken für den Abbruch und die Umstellung einer Therapie mit Valproat durchgeführt werden.

Darüber hinaus müssen alle Unternehmen, die diese Arzneimittel in Verkehr bringen, über einen **Risikomanagementplan** verfügen, der die Maßnahmen zur Gewährleistung einer möglichst sicheren Anwendung des Arzneimittels genau beschreibt.

Grundlage für die Empfehlungen

Die Empfehlungen stützen sich auf eine Überprüfung der verfügbaren wissenschaftlichen Daten, einschließlich Studien zur Arzneimittelanwendung und klinischer und im Labor gewonnener Evidenz zu den Wirkungen des Arzneimittels. Während der Überprüfung beriet sich der PRAC außerdem im Rahmen von schriftlichen Stellungnahmen, Beratungen mit Experten, Treffen mit Interessenvertretern (darunter Angehörige der Gesundheitsberufe, Patientenorganisationen, Patienten und deren Familien) sowie über eine [öffentliche Anhörung](#) umfassend mit Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten, einschließlich Frauen und deren Kinder, die durch die Valproat-Anwendung während der Schwangerschaft geschädigt wurden.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Valproat enthaltende Arzneimittel werden zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung angewendet. In manchen EU-Mitgliedstaaten sind sie außerdem zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen zugelassen.

Der Wirkstoff in diesen Arzneimitteln kann Valproinsäure, Magnesiumvalproat, Natriumvalproat, Valproat-Seminatrium oder Valpromid sein.

Valproat enthaltende Arzneimittel sind in allen EU-Mitgliedstaaten sowie in Norwegen und Island über nationale Verfahren zugelassen. Sie werden unter mehreren Markennamen in Verkehr gebracht, wie z. B. Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro und Valprolek.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung Valproat enthaltender Arzneimittel wurde am 9. März 2017 auf Antrag der französischen Arzneimittelbehörde ANSM nach [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die eine Stellungnahme verabschiedete. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da die Stellungnahme der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 31.5.2018 einen EU-weit rechtsverbindlichen Beschluss erließ.