



Behördlich angeordnetes
Informationsmaterial

FÜR ANGEHÖRIGE DER
GESUNDHEITSBERUFE

die weibliche und männliche Patienten betreuen, die mit Valproat behandelt werden*

LEITFADEN ZU VALPROAT

Leitfaden zur Anwendung
von Valproat im Sinne des
Schwangerschaftsverhütungs-
programms

Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproat-haltigen Arzneimitteln
(Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long,
Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

**DIESER LEITFADEN IST VOR DER VERSCHREIBUNG VON VALPROAT AN
MÄDCHEN (JEDEN ALTERS) UND FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER SOWIE
ZEUGUNGSFÄHIGE MÄNNLICHE PATIENTEN SORGFÄLTIG DURCHZULESEN.**

Dieser Leitfaden wird in Übereinstimmung mit Swissmedic von
Unternehmen verbreitet, die Medikamente auf Valproatbasis vertreiben.

Informationen zur Anwendung von Valproat finden Sie auch
online unter www.swissmedicin.ch.

Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic www.swissmedic.ch
(Rubrik DHPC/HCP), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.

Es wird empfohlen, schwangere Frauen, die Valproat einnehmen, in ein Register aufzunehmen,
das die Verwendung von Antiepileptika während der Schwangerschaft erfasst, oder eine ähnliche
Datenerhebung auf nationaler Ebene zu lancieren.

Dieses Informationsmaterial wurde als risikominimierende Massnahme durch Swissmedic angeordnet. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der
Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long,
Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex® kennen und berücksichtigen. Die rechtliche Verantwortung für das Informationsmaterial
liegt bei sanofi-aventis (schweiz) ag.

* Valproat ist ein Oberbegriff für Valproinsäure, Natriumvalproat, Halbvalproat, Magnesiumvalproat und Valpromid.

INHALTSVERZEICHNIS

Zweck dieses Leitfadens für Angehörige der Gesundheitsberufe

GEBÄRFÄHIGE MÄDCHEN UND FRAUEN

- ▶ **1** Was über die Voraussetzungen vor einer Verschreibung von Valproat an Frauen, Mädchen und Jugendliche zu wissen bzw. zu tun ist..... 4-6
- ▶ **2** Was ist Ihre Rolle bei der Betreuung, Behandlung oder Pflege von..... 7-20
 - Mädchen oder Frauen im gebärfähigen Alter mit Epilepsie:
 - Fachärztinnen/Fachärzte..... 7-9
 - Hausärztinnen/Hausärzte..... 10-11
 - Gebärfähigen Frauen mit bipolarer Störung:
 - Fachärztinnen/Fachärzte..... 12-13
 - Hausärztinnen/Hausärzte..... 14-15
 - Mädchen oder Frauen im gebärfähigen Alter:
 - Gynäkologinnen/Gynäkologen, Hebammen, Pflegepersonal..... 16-17
 - Apothekerinnen/Apotheker..... 18-19
- ▶ **3** Was sind die Risiken von Valproat während der Schwangerschaft? 20-23
 - Angeborene Fehlbildungen
 - Neurologische Entwicklungsstörungen
 - Geringes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter

ZEUGUNGSFÄHIGE MÄNNLICHE PATIENTEN

- ▶ **1** Was Sie über das potenzielle Risiko für Kinder von Vätern wissen müssen, die in den 3 Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden..... 24
- ▶ **2** Was ist Ihre Rolle bei der Behandlung oder Betreuung von zeugungsfähigen männlichen Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen?
 - Fachärztinnen/Fachärzte..... 25
 - Hausärztinnen/Hausärzte..... 25
 - Apothekerinnen/Apotheker..... 25

Zweck dieses Leitfadens für Angehörige der Gesundheitsberufe

Valproat ist während der Schwangerschaft schädlich für das ungeborene Kind. Kinder, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko für:

- angeborene Fehlbildungen.
- neurologische Entwicklungsstörungen.
- geringes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter.

Es besteht ein potenzielles Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den 3 Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden.

Es wurde Schulungsmaterial für Valproat spezifisch für Angehörige der Gesundheitsberufe sowie für weibliche und männliche Patienten entwickelt, die mit Valproat behandelt werden.

Diese Hilfsmittel umfassen:

- Diesen Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe.
- 2 Formulare zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung (für weibliche und männliche Patienten).
- 2 Patientenbroschüren (für weibliche und männliche Patienten)
- Eine Patientenkarte

Ziel dieses Leitfadens für Angehörige der Gesundheitsberufe ist es, allen Betroffenen Informationen zu folgenden Themen bereitzustellen:

- Die Bedingungen für Verschreibungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei männlichen zeugungsfähigen Patienten.
- Die teratogenen Effekte, Risiken für die neurologische Entwicklung und ein geringes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter, die mit Valproat während einer Schwangerschaft verbunden sind.
- Das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei männlichen zeugungsfähigen Patienten in den 3 Monaten vor der Zeugung.
- Die Massnahmen, die zur Risikominderung erforderlich sind.

Dieser Leitfaden richtet sich an:

- Fachärztinnen/Fachärzte
- Hausärztinnen/Hausärzte
- Gynäkologinnen/Gynäkologen, Hebammen, Pflegepersonal
- Apothekerinnen/Apotheker


Bei minderjährigen Patientinnen und Patienten und solchen, die nicht in der Lage sind, eine informierte Entscheidung zu treffen, sind die Informationen an die Eltern, die gesetzlichen Vertreter oder die Betreuungsperson auf verständliche Weise weiterzugeben.

Bitte lesen Sie die aktuellste Version der Fachinformation, bevor Sie Valproat verschreiben.

1

Was über die Voraussetzungen vor einer Verschreibung von Valproat an Frauen, Mädchen und Jugendliche zu wissen bzw. zu tun ist

- Valproat muss von einer/einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung erfahrenen Fachärztin/Facharzt eingeleitet und überwacht werden.
- Es darf nicht bei Mädchen und Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, ausser wenn andere Behandlungen unwirksam oder unverträglich sind.
- Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms zu Valproat sind bei der Verschreibung und Abgabe zu beachten.

	Sie leidet an	
	Epilepsie	Bipolarer Störung
Sie ist im gebärfähigen Alter Epilepsie: von der Menarche bis zur Menopause BS: erwachsene Frauen	Valproat darf NICHT verschrieben werden, <u>es sei denn</u> , die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt	
Sie ist schwanger	Valproat darf NICHT verschrieben werden, <u>ausser</u> es gibt keine geeignete andere Behandlung	 Valproat darf NICHT verschrieben werden

Überblick über die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (Einzelheiten können der Fachinformation entnommen werden)

- Untersuchung der Patientin bezüglich Möglichkeit, schwanger zu werden.
- Erläuterung der Risiken von angeborenen Fehlbildungen, neurologischen Entwicklungsstörungen und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter.
- Durchführung eines Schwangerschaftstests vor Beginn und weiteren Tests während der Behandlung, falls erforderlich.
- Beratung hinsichtlich der Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode während der gesamten Therapie.
- Erläuterung des Bedarfs für Familienplanung.
- Hinweis darauf, dass im Falle einer Schwangerschaft dringend eine Ärztin/ein Arzt zu konsultieren ist.
- Regelmässige Kontrollen (mindestens jährlich) des Therapieverlaufs durch die Fachärztin/den Facharzt.
- Aushändigung der Patientenbroschüre.
- Ausfüllen des Formulars «Jährliche Risikoauflklärung» zusammen mit der Patientin am Anfang der Behandlung bzw. bei der jährlichen Kontrolle.

Diese Bedingungen betreffen auch Frauen, die derzeit nicht sexuell aktiv sind, ausser die verschreibende Ärztin/der verschreibende Arzt ist der Ansicht, dass es zwingende Gründe gibt, die darauf hindeuten, dass kein Risiko für eine Schwangerschaft besteht.

2

Was ist Ihre Rolle?

Was zu tun ist, wenn Sie Mädchen/Jugendliche mit Valproat behandeln

- Erklären Sie ihr oder ihren Eltern/Betreuern (je nach Alter) die Risiken von angeborenen Fehlbildungen, neurologischen Entwicklungsstörungen und geringem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter.
- Erklären Sie ihr oder ihren Eltern/Betreuern, wie wichtig es ist, sich an die Fachärztin/den Facharzt zu wenden, sobald die Menarche beginnt.
- Beurteilung der Notwendigkeit einer Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich und Erwägung anderer Behandlungsmöglichkeiten, sobald die Menarche beginnt.
- Erwägung der Umstellung auf eine andere Behandlung, bevor das Erwachsenenalter erreicht wird.

Fachärztin/Facharzt – Epilepsie

Hausärztin/Hausarzt – Epilepsie

Fachärztin/Facharzt – Bipolare Störung

Hausärztin/Hausarzt – Bipolare Störung

Gynäkologin/Gynäkologe/Hebamme/
Pflegepersonal

Apothekerin/Apotheker

FACHÄRZTINNEN/FACHÄRZTE, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die an **EPILEPSIE** leiden, Valproat verschreiben

ERSTE Verschreibung von Valproat

Nur wenn:

- andere Behandlungen unwirksam oder unverträglich sind
- Schwangerschaftstest ist negativ (bei gebärfähigen Frauen)

VERLÄNGERUNG einer Valproat-Therapie

KEINE Schwangerschaft **GEPLANT**

Beurteilung der Notwendigkeit der Valproat-Therapie **mindestens einmal jährlich**

Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen bei Ungeborenen, die im Mutterleib dem Arzneimittel ausgesetzt sind und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei ergänzende Formen, einschliesslich einer Barrieremethode)
 - auch wenn die Regelblutung bei einer Patientin ganz ausbleibt
 - ohne Unterbruch während der gesamten Valproat-Therapie
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität
 - bei Bedarf an eine Verhütungs-Beratungsstelle überweisen
- III. Die **Notwendigkeit**:
 - von Schwangerschaftstests während der Therapie
 - **einer Schwangerschaftsplanung**
 - **einer Beurteilung** der Epilepsiebehandlung **einmal pro Jahr** durch Sie

Füllen Sie bitte das Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung am Anfang und bei jeder jährlichen Kontrolle aus und unterschreiben Sie es. Aushändigung der Patientenbroschüre

Spezifisch für Mädchen

- I. Aufklärung der Eltern/Betreupersonen (und des Mädchens je nach Alter) über die Risiken von angeborenen Fehlbildungen, neurologischen Entwicklungsstörungen und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter.
- II. Aufklärung der Eltern/Betreupersonen (und des Mädchens je nach Alter) über die Bedeutung der Meldung an die Fachärztin/den Facharzt, sobald beim Mädchen mit der Valproat-Therapie die Menarche beginnt.
- III. Bestimmung des am besten geeigneten Zeitpunkts für die Verhütungs-Beratung.
- IV. Beurteilung der Notwendigkeit einer Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich.
- V. Erwägung der Umstellung auf eine andere Behandlung, bevor das Erwachsenenalter erreicht wird.

Erklären Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen soll**, falls sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit Ihnen in Verbindung setzen muss**.

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Füllen Sie **das Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung am Anfang** (in zweifacher Ausfertigung) und jährlich aus und unterschreiben Sie es. Übergeben Sie **die Patientenbroschüre** und besprechen Sie sie.

Verschreibung bei Frauen

GEPLANTE Schwangerschaft

UNGEPLANTE Schwangerschaft

Bei Epilepsie ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert, ausser es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Erklärung, dass Verhütungsmethoden erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden dürfen.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen, sondern sich umgehend mit Ihnen in Verbindung setzen.

Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über das Risiko
 - für das ungeborene Kind, das im Mutterleib mit Valproat in Kontakt kommt.
 - unbehandelter Krampfanfälle während einer Schwangerschaft.
- II. Erklären Sie, dass bei Bedarf auf eine andere geeignete Behandlung umzustellen ist, und dass das Zeit braucht:
 - Das neue Medikament wird schrittweise als Zusatz zu Valproat begonnen.
 - Bis zur Wirksamkeit kann es bis zu 6 Wochen dauern.
 - Danach schrittweises Absetzen von Valproat über Wochen oder Monate.
 - Meistens zwei bis drei Monate.
- III. Wenn während des Absetzens von Valproat ein Krampfanfall auftritt, ist die nötige Mindestdosis beizubehalten.

Füllen Sie bitte das Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoaufklärung am Anfang und bei jeder jährlichen Kontrolle aus und unterschreiben Sie es. Aushändigung der Patientenbroschüre

Wenn eine schwangere Frau in Ausnahmefällen Valproat gegen Epilepsie erhalten muss

Verschreibung von Valproat vorzugsweise wie folgt:

- als Monotherapie.
- in der niedrigsten wirksamen Dosis, wobei die tägliche Dosis auf mindestens zwei Einzeldosen aufzuteilen ist.
- als Formulierung mit verlängerter Freisetzung.

Überweisung der Patientin und ihres Partners an:

- eine Gynäkologin/einen Gynäkologen/eine Hebamme.
- eine Fachärztin/einen Facharzt mit Erfahrung in Teratologie für eine angemessene Schwangerschaftsüberwachung (einschliesslich pränataler Kontrollen bezüglich möglichem Auftreten von Neuralrohrdefekten oder anderen Fehlbildungen).

HAUSÄRZTINNEN/HAUSÄRZTE, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreuen, die an **EPILEPSIE** leiden und **Valproat** einnehmen

Wenn sie ...

KEINE Schwangerschaft **PLANT**

Bei jeder Visite ...

▶ **Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:**

- I. **Die Risiken angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen bei Ungeborenen, die im Mutterleib dem Arzneimittel ausgesetzt sind und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter**
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei ergänzende Formen, einschliesslich einer Barrieremethode)
 - auch wenn die Regelblutung bei einer Patientin ganz ausbleibt
 - ohne Unterbruch während der gesamten Valproat-Therapie
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität
- III. **Die Notwendigkeit:**
 - von Schwangerschaftstests während der Therapie
 - **einer Schwangerschaftsplanung**
 - **einer Beurteilung der Epilepsiebehandlung einmal pro Jahr** durch die Fachärztin/den Facharzt

▶ **Aushändigung der Patientenbroschüre**

▶ **Spezifisch für Mädchen**

- I. Aufklärung der Eltern/Betreupersonen (und des Mädchens je nach Alter) über die Risiken von angeborenen Fehlbildungen, neurologischen Entwicklungsstörungen und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter.
- II. Aufklärung der Eltern/Betreupersonen (und des Mädchens je nach Alter) über die Bedeutung der Meldung an die Fachärztin/den Facharzt, sobald beim Mädchen mit der Valproat-Therapie die Menarche beginnt, und die Erwägung anderer Behandlungsmöglichkeiten.
- III. Bestimmung des am besten geeigneten Zeitpunkts für die Verhütungs-Beratung.

⚠ Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen soll**, falls sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit der Fachärztin/dem Facharzt in Verbindung setzen muss.**

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergabe und Besprechung der **Patientenbroschüre**

Wenn sie ...

eine Schwangerschaft **PLANT**

Wenn sie ...

UNGEPLANT schwanger **IST**

Bei Epilepsie ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert, ausser es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Erklärung, dass Verhütungsmethoden erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden dürfen.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen und umgehend die Fachärztin/den Facharzt verständigen.

- ▶
- I. **Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über das Risiko**
 - für das ungeborene Kind, das im Mutterleib mit Valproat in Kontakt kommt.
 - unbehandelter Krampfanfälle während einer Schwangerschaft.
 - II. **Die Patientin unverzüglich an die Fachärztin/den Facharzt überweisen**, damit sie gegebenenfalls auf eine andere Behandlung umgestellt wird.
 - III. **Weisen Sie Ihre Patientin darauf hin, dass sie Valproat fortsetzen soll bis zum Termin bei der Fachärztin/beim Facharzt.**

▶ **Aushändigung der Patientenbroschüre**

Überweisung der Patientin und ihres Partners an:

- eine Gynäkologin/einen Gynäkologen/ eine Hebamme
- eine Fachärztin/einen Facharzt mit Erfahrung in Teratologie für eine Kontrolle und Konsultation

FACHÄRZTINNEN/FACHÄRZTE, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die an **EINER BIPOLAREN STÖRUNG** leiden, Valproat verschreiben

ERSTE Verschreibung von Valproat

VERLÄNGERUNG einer Valproat-Therapie



Nur wenn:

- andere Behandlungen unwirksam oder unverträglich sind
- der Schwangerschaftstest negativ ist

KEINE GEPLANTE Schwangerschaft

Beurteilung der Notwendigkeit der Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich

▶ Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen bei Ungeborenen, die im Mutterleib dem Arzneimittel ausgesetzt sind und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei ergänzende Formen, einschliesslich einer Barriere Methode)
 - auch wenn die Regelblutung bei einer Patientin ganz ausbleibt
 - ohne Unterbruch während der gesamten Valproat-Therapie
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität
 - bei Bedarf an eine Verhütungs-Beratungsstelle überweisen
- III. Die **Notwendigkeit**:
 - von Schwangerschaftstests während der Therapie
 - **einer Schwangerschaftsplanung**
 - **einer Beurteilung** der Behandlung der bipolaren Störung **einmal pro Jahr** durch Sie

▶ Füllen Sie bitte das Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoauflklärung zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Kontrolle aus und unterschreiben Sie es. Aushändigung der Patientenbroschüre

⚠ Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen soll**, falls sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit Ihnen in Verbindung setzen muss.**

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der **jährlichen Risikoauflklärung zu Beginn der Behandlung** (in zweifacher Ausfertigung) und jährlich aus und unterschreiben Sie es. Übergeben Sie die **Patientenbroschüre** und besprechen Sie sie.

Verschreibung bei Frauen



GEPLANTE Schwangerschaft

UNGEPLANTE Schwangerschaft

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Umstellung auf eine andere Behandlung vor der Empfängnis

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen, sondern sich umgehend mit Ihnen Verbindung setzen

▶ Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über das Risiko

- für das ungeborene Kind, das im Mutterleib mit Valproat in Kontakt kommt.
- einer unbehandelten bipolaren Störung während der Schwangerschaft

• Erklärung, dass Verhütungsmethoden erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden dürfen.

• Valproat sollte schrittweise über einige Wochen abgesetzt werden, um ein frühzeitiges Wiederauftreten zu verhindern.¹

• Valproat absetzen
- Umstellung auf andere Behandlung: **langames Ausschleichen des bisherigen Arzneimittels bei gleichzeitigem Aufdosieren der anderen Behandlung wird empfohlen.**²

Überweisung der Patientin und ihres Partners an:

- eine Gynäkologin/einen Gynäkologen/ eine Hebamme
- eine Fachärztin/einen Facharzt mit Erfahrung in Teratologie für eine angemessene Schwangerschaftsüberwachung (einschliesslich pränataler Kontrollen bezüglich möglichem Auftreten von Neuralrohrdefekten oder anderen Fehlbildungen)

▶ Füllen Sie bitte das Formular zur Bestätigung der jährlichen Risikoauflklärung zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Kontrolle aus und unterschreiben Sie es. Aushändigung der Patientenbroschüre

HAUSÄRZTINNEN/HAUSÄRZTE, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreuen, die an **BIPOLARER STÖRUNG** leiden und **Valproat** einnehmen

Wenn sie ...

KEINE Schwangerschaft **PLANT**

Bei jeder Visite ...

▶ **Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:**

- I. **Die Risiken angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen bei Ungeborenen, die im Mutterleib dem Arzneimittel ausgesetzt sind und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter**
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei ergänzende Formen, einschliesslich einer Barrieremethode)
 - auch wenn die Regelblutung bei einer Patientin ganz ausbleibt
 - ohne Unterbruch während der gesamten Valproat-Therapie
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität
- III. **Die Notwendigkeit:**
 - von Schwangerschaftstests während der Therapie
 - **einer Schwangerschaftsplanung**
 - **einer Beurteilung** der Behandlung der bipolaren Störung **einmal pro Jahr durch die Fachärztin/den Facharzt**

▶ **Aushändigung der Patientenbroschüre**



Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen soll**, falls sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit der Fachärztin/dem Facharzt in Verbindung setzen muss.**

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergabe und Besprechung der **Patientenbroschüre**

Wenn sie ...

eine Schwangerschaft **PLANT**

Wenn sie ...

UNGEPLANT schwanger **IST**

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Erklärung, dass Verhütungsmethoden erst nach dem vollständigen Absetzen von Valproat beendet werden dürfen.

Die Patientin sollte Valproat nicht absetzen und umgehend die Fachärztin/den Facharzt verständigen.

- ▶ **I. Informieren Sie die Patientin und ihren Partner über das Risiko**
- für das ungeborene Kind, das im Mutterleib mit Valproat in Kontakt kommt.
 - einer unbehandelten bipolaren Störung während der Schwangerschaft.
- ▶ **II. Die Patientin an die Fachärztin/den Facharzt überweisen**, damit sie gegebenenfalls auf eine andere Behandlung umgestellt wird.

▶ **Aushändigung der Patientenbroschüre**

Überweisung der Patientin und ihres Partners an:

- eine Gynäkologin/einen Gynäkologen/ eine Hebamme.
- eine Fachärztin/einen Facharzt mit Erfahrung in Teratologie für eine Kontrolle und Konsultation

GYNÄKOLOGINNEN/GYNÄKOLOGEN, HEBAMMEN, PFLEGEPERSONAL, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreuen, die **Valproat** einnehmen

MÄDCHEN und NICHT SCHWANGERE FRAUEN,
die Valproat einnehmen

Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin
Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen bei Ungeborenen, die im Mutterleib dem Arzneimittel ausgesetzt sind und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei ergänzende Formen, einschliesslich einer Barrieremethode)
 - auch wenn die Regelblutung bei einer Patientin ganz ausbleibt
 - ohne Unterbruch während der gesamten Valproat-Therapie
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität
- III. Die **Notwendigkeit:**
 - von Schwangerschaftstests während der Therapie
 - einer **Schwangerschaftsplanung**
 - einer **Beurteilung** der Behandlung **einmal pro Jahr** durch die Fachärztin/den Facharzt

Aushändigung der Patientenbroschüre

⚠ Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen soll**, falls sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit der Fachärztin/dem Facharzt in Verbindung setzen muss.**

FÜR ALLE PATIENTINNEN: Übergabe und Besprechung der **Patientenbroschüre**

Bei Epilepsie ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert, ausser es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Wenn eine Frau wegen einer **EXPONierten Schwangerschaft**
EINE ÄRZTIN/EINEN ARZT aufsucht:
SIE AN ZWEI FACHÄRZTINNEN/FACHÄRZTE ÜBERWEISEN

Fachärztin/Facharzt Nr. 1

Eine Fachärztin/Ein Facharzt für die Erkrankung, für die Valproat verordnet wurde, für eine Beurteilung und Konsultation bezüglich Umstellung/ Absetzen, je nachdem.

Fachärztin/Facharzt Nr. 2

eine Fachärztin/einen Facharzt mit Erfahrung in Teratologie für eine angemessene Schwangerschaftsüberwachung (einschliesslich pränataler Kontrollen bezüglich möglichem Auftreten von Neuralrohrdefekten oder anderen Fehlbildungen) und Einschätzungen und Konsultationen.

Aushändigung der Patientenbroschüre

APOTHEKERINNEN/APOTHEKER, die Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter bei der Einnahme von **Valproat** betreuen



Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass die Patientin Folgendes versteht:

- I. Die Risiken angeborener Fehlbildungen, neurologischer Entwicklungsstörungen bei Ungeborenen, die im Mutterleib dem Arzneimittel ausgesetzt sind und einem geringen Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter
- II. Die obligatorische Anwendung **wirksamer Verhütungsmittel** (vorzugsweise die Spirale oder ein Implantat oder zwei ergänzende Formen, einschliesslich einer Barrieremethode)
 - auch wenn die Regelblutung bei einer Patientin ganz ausbleibt
 - ohne Unterbruch während der gesamten Valproat-Therapie
 - unabhängig von der sexuellen Aktivität
- III. Die **Notwendigkeit:**
 - von Schwangerschaftstests während der Therapie
 - **einer Schwangerschaftsplanung**
 - **einer Beurteilung** der Behandlung **einmal pro Jahr durch die Fachärztin/den Facharzt**



Erläutern Sie ihr, **dass sie Valproat nicht absetzen soll**, falls sie denkt, schwanger zu sein oder schwanger zu werden, **und dass sie sich sofort mit der Fachärztin/dem Facharzt in Verbindung setzen muss.**

FÜR ALLE PATIENTINNEN: **Aushändigung der Patientenkarte**

Bei Epilepsie ist Valproat während einer Schwangerschaft kontraindiziert, ausser es gibt keine geeignete alternative Therapie.

Bei bipolarer Störung ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.



Schulungsmaterialien

PATIENTENKARTE

- ist den Patientinnen auszuhändigen.
- ist bei jeder Abgabe von Valproat zu besprechen.
- ist durch die Patientin zuhause aufzubewahren.

PATIENTENBROSCHÜRE

- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin sie erhalten hat.

ONLINE-INFORMATIONEN

- Schulungsmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic www.swissmedic.ch (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.

3

Was sind die Risiken von Valproat während der Schwangerschaft

Valproat ist während der Schwangerschaft schädlich für das ungeborene Kind. Kinder, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko für:

- angeborene Fehlbildungen.
- neurologische Entwicklungsstörungen.
- geringes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter.

Die Risiken sind dosisabhängig. Jedoch lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Jede Dosisstärke von Valproat während der Schwangerschaft kann für das ungeborene Kind schädlich sein. Die Art der Risiken für Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, ist die gleiche, ungeachtet der Indikation, für die das Valproat verschrieben worden ist.

Sowohl eine Valproat-Monotherapie als auch -Polytherapie mit anderen Antiepileptika werden häufig mit Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf in Verbindung gebracht.

1. Angeborene Fehlbildungen

Rund 11%³ der Kinder von Frauen mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft einer Valproat-Monotherapie ausgesetzt waren, weisen schwere angeborene Fehlbildungen auf.

Dieses Risiko ist grösser als in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2 bis 3%).

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichten und schweren Missbildungen. Die häufigsten Arten von Fehlbildungen umfassen:

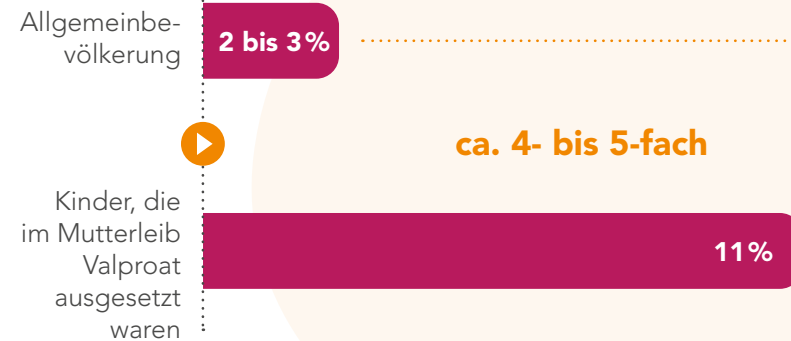
- Neuralrohrdefekte
- Gesichtsdysmorphie
- Gaumenspalte (Lippe, Kiefer)
- Kraniostenose
- Herz-, Nieren- und Urogenitaldefekte
- Gliedmassendefekte (einschliesslich einer bilateralen Aplasie des Radius)
- Mehrere Anomalien, die verschiedene Körpersysteme betreffen

In utero kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu Folgendem führen:

- Einseitige oder bilaterale Hörstörungen und Taubheit, die möglicherweise nicht reversibel ist.⁴
- Augenfehlbildungen (einschliesslich Kolobome, Mikrophthalmie), die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen berichtet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

Die verfügbaren Daten zeigen nicht, dass eine Folsäuresupplementierung Geburtsfehler aufgrund von Valproat-Exposition verhindert.⁵

Risiko für angeborene Fehlbildungen



3

Was sind die Risiken von Valproat während der Schwangerschaft

2. Neurologische Entwicklungsstörungen

- ▶ Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann negative Auswirkungen auf die geistige und körperliche Entwicklung des exponierten Kindes haben.
- ▶ Der genaue Schwangerschaftszeitraum, in dem das Risiko besteht, ist ungewiss, **und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass während der gesamten Schwangerschaft eine Gefährdung vorliegt.**
- ▶ Bis zu 30 oder 40% der Kinder im Vorschulalter, die im Mutterleib exponiert waren, können Verzögerungen bei der frühen Entwicklung aufweisen, darunter:⁶⁻⁹
 - Spätes Sprechen und Laufen
 - Geringere intellektuelle Fähigkeiten
 - Sprachschwierigkeiten (Sprechen und Verstehen)
 - Gedächtnisstörungen
- ▶ Bei Kindern im Schulalter (6 Jahre), die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, war der gemessene Intelligenzquotient im Durchschnitt 7 bis 10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.¹⁰ Über langfristige Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.
- ▶ Erhöhtes Risiko bei Kindern mit Valproat-Exposition im Mutterleib im Vergleich zur nicht exponierten Bevölkerung:
 - Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung¹¹: ca. 1,5-fach erhöht.
 - Autismus-Spektrum-Störung¹²: ca. 3-fach erhöht.
 - Frühkindlicher Autismus¹²: ca. 5-fach erhöht.

Erhöhte Risiken bei Kindern, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren



3. Geringes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter

- ▶ Epidemiologische Studien¹³⁻¹⁶ ergaben eine Reduzierung des mittleren Geburtsgewichts der Neugeborenen und ein erhöhtes Risiko für ein geringes Geburtsgewicht (< 2500 Gramm) oder ein geringes Gewicht bezogen auf das Gestationsalter (definiert als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, korrigiert um das Gestationsalter, stratifiziert nach Geschlecht) bei Neugeborenen, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, verglichen mit nicht exponierten oder mit Lamotrigin behandelten Neugeborenen.

1

Was Sie über das potenzielle Risiko für Kinder von Vätern wissen müssen, die in den 3 Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

Ergebnisse einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus elektronischen medizinischen Akten (Registerdatenbanken) von drei nordeuropäischen Ländern deuten auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) bei Kindern (0 bis 11 Jahre) von Vätern hin, die in den 3 Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung eine Valproat-Behandlung erhielten, im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden.

Das kumulative Risiko für NDD, bereinigt um die wichtigsten väterlichen und mütterlichen Stör- und Risikofaktoren, lag je nach Land zwischen **4,0% und 5,6%** in der Gruppe der Väter, die Valproat ausgesetzt waren, und zwischen **2,3% und 3,2%** in der zusammengesetzten Gruppe der Väter, die Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie erhielten.

Das gepoolte bereinigte Risikoverhältnis (HR Hazard-Ratio) aus der Metaanalyse der Datensätze für NDD in den drei Ländern für alle Subtypen betrug 1,50 (95%-KI: 1,09-2,07).

Aufgrund der Einschränkungen der Studie ist es nicht möglich, festzustellen, welche der untersuchten NDD-Subtypen (Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Bewegungsstörungen) zum insgesamt erhöhten Risiko für NDD beitragen.

Das Risiko für Kinder, die mehr als drei Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valproat gezeugt wurden (zeitliche Verzögerung um eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition zu ermöglichen) ist nicht bekannt.

2

Was ist Ihre Rolle bei der Behandlung oder Betreuung von zeugungsfähigen männlichen Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen?

FACHARZT und HAUSARZT

Erklären/Erinnern Sie und stellen sicher, dass der Patient Folgendes versteht

Zu Beginn der Behandlung und bei jedem jährlichen Arztbesuch

- I. **Potenzielles Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den 3 Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden.**
- II. Fehlen von Daten zu diesem potentiellen Risiko für Kindern, die mehr als 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valproat gezeugt wurden (zeitliche Verzögerung, um eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition zu ermöglichen).
- III. **Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode**, einschliesslich der Partnerin, während der gesamten Behandlungsdauer mit Valproat und während 3 Monate nach Beendigung der Behandlung.
- IV. **Kontraindikation einer Samenspende** während der gesamten Behandlungsdauer mit Valproat und während 3 Monate nach Beendigung der Behandlung.
- V. Die Notwendigkeit, einen Arzt aufzusuchen, sobald der Patient beabsichtigt, ein Kind zu zeugen, und bevor er die Empfängnisverhütung abbricht, um **alternative Behandlungsoptionen** vor der Zeugung zu diskutieren.
- VI. Notwendigkeit, dass der Patient und seine Partnerin sich unverzüglich an ihre jeweiligen Ärzte zur Beratung wenden, **im Falle einer Schwangerschaft**, die unter väterliche Behandlung mit Valproat in den 3 Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung oder während 3 Monate nach Beendigung der Behandlung gezeugt wurde.
- VII. Notwendigkeit einer regelmässigen Überprüfung (mindestens einmal jährlich) der Behandlung, um alternative therapeutische Optionen zu besprechen.
- VIII. Falls das Arzneimittel vom Arzt abgegeben wird, muss der Arzt die Patientenkarte aushändigen.

Aushändigung der aktualisierten Version der Patienteninformationsbroschüre für männliche zeugungsfähige Patienten

Nur für Fachärzte: füllen Sie bitte das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung zu Beginn der Behandlung und bei jedem jährlichen Arztbesuch aus und unterschreiben Sie es.

2

Was ist Ihre Rolle bei der Behandlung oder Betreuung von zeugungsfähigen männlichen Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen?

APOTHEKER

- Sprechen Sie über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütung.
- Vergewissern Sie sich, dass der Patient die Informationsbroschüre für männliche zeugungsfähige Patienten erhalten hat.
- Händigen Sie die Patientenkarte bei jeder Valproat Abgabe aus und stellen Sie sicher, dass der Patient (und/oder sein gesetzlicher Vertreter) deren Inhalt versteht.
- Der Patient (und/oder sein gesetzlicher Vertreter) wird angewiesen, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und im Falle einer geplanten Schwangerschaft unverzüglich den Facharzt aufzusuchen.

QUELLEN

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsborne J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11 Art.-Nr.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? Pharmacoeconomics 2010 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia 2010 Oktober; 51(10):2058-65.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour 2008 (13):229-236.
10. 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 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. JAMA New Open. 2019; 2 (1): e186606.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013; 309(16):1696-1703.
13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—a population-based study. Epilepsia. 2014 Nov;55(11):1714-21.
14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. Ann Neurol. 2017 Sep;82(3):457-65.
15. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. PLoS One. 2019 Aug 5;14(8):1-21.
16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate : evidence of dose relationship in teratogenic effect. CNS Drugs. 2008;22(4):325-34.

