



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 21.02.2024
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel:
E-Mail: dhpc-em@basg.gv.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das mögliche Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproinsäure behandelt wurden

Convulex (diverse Formulierungen)

Zulassungsinhaber: G.L. Pharma

Depakine (diverse Formulierungen)

Zulassungsinhaber: Sanofi - Aventis

Wirksamer Bestandteil: Valproinsäure

Indikationen:

Valproinsäure ist zugelassen zur Behandlung von

- Epilepsien: Zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen.
- Bipolaren Störungen: Zur Behandlung von akuten manischen Episoden im Rahmen bipolarer Störungen bei Kontraindikation gegen Lithium.
- Bei Convulex Kapseln (150, 300, 500mg) sowie Convulex Lösung zum Einnehmen zusätzlich auch zur Prophylaxe von Migräneanfällen, wenn andere Arzneimittel gegen Migräne nicht ausreichend wirksam sind.



Zusammenfassung:

- Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden. Aufgrund der Limitationen der Studie ist dieses Risiko möglich, kann aber nicht als belegt angesehen werden.

Neue Maßnahmen für die Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten

- Es wird empfohlen, dass die Behandlung mit Valproat bei männlichen Patienten von einem in der Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen oder Migräne erfahrenen Spezialisten (Neurologen oder Psychiater), eingeleitet und überwacht wird.
- Verschreibende Ärzt:innen sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für sie und ihre Partnerinnen, in Betracht zu ziehen.
- Die Behandlung von männlichen Patienten mit Valproat sollte regelmäßig durch die verschreibenden Ärzt:innen überprüft werden, um zu beurteilen, ob Valproat weiterhin die am besten geeignete Behandlung für diese Patienten darstellt.
- Für männliche Patienten, die beabsichtigen, ein Kind zu zeugen, sollten geeignete alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit den Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten für jeden Patienten beurteilt werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie bzw. bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten (Neurologen oder Psychiater) einzuholen.
- Männliche Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchzuführen.

Hintergrundinformationen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der EMA (PRAC) hat Daten aus einer Studie (EUPAS34201) bewertet, die von pharmazeutischen Unternehmen valproathaltiger Arzneimittel als Auflage einer früheren EU-weiten Überprüfung der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft durchgeführt wurde. Das primäre Studienziel war die Untersuchung des Risikos neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den 3 Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt, wurden im Vergleich zur Behandlung mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie. Diese retrospektive Beobachtungsstudie wurde anhand von Daten aus mehreren Registerdatenbanken in Dänemark,



Schweden und Norwegen durchgeführt. Der primäre Endpunkt waren neurologische Entwicklungsstörungen (der kombinierte Endpunkt umfasste Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, Bewegungsstörungen) bei Nachkommen bis zu 11 Jahren. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Kindern in der Valproat-Gruppe lag zwischen 5,0 und 9,2 Jahren im Vergleich zu 4,8 und 6,6 Jahren bei Kindern in der Lamotrigin/Levetiracetam-Gruppe.

- Die Metaanalyse der Daten aus den 3 Ländern resultierte in einer gepoolten adjustierten Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 % CI: 1,09–2,07) für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit einer Valproat-Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zur kombinierten Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe.
- Das adjustierte kumulative Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen lag zwischen 4,0% und 5,6% in der Valproat-Monotherapie-Gruppe gegenüber 2,3 % und 3,2 % in der kombinierten Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe.

Die Studie war nicht groß genug, um Zusammenhänge mit spezifischen Subtypen neurologischer Entwicklungsstörungen zu untersuchen. Aufgrund von Limitationen der Studie, einschließlich einer möglichen Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen, wird das Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung angewendet haben, als *potenzielles* Risiko angesehen, und ein kausaler Zusammenhang mit Valproat konnte nicht bestätigt werden.

Die Studie untersuchte nicht das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die die Behandlung mit Valproat länger als drei Monate vor der Zeugung abgesetzt hatten und bei denen somit eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition stattfinden konnte.

Das beobachtete potenzielle Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach väterlicher Exposition in den drei Monaten vor der Zeugung ist geringer als das bekannte Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach mütterlicher Exposition während der Schwangerschaft. Studien zur Anwendung von Valproat als Monotherapie bei Frauen zeigen bei bis zu 30-40 % der Kinder im Vorschulalter, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren, Verzögerungen der frühen Entwicklung wie späteres Sprechen und Laufen, geringere geistige Fähigkeiten, Sprachstörungen (Sprechen und Verstehen) und Gedächtnisprobleme.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten wurden neue Maßnahmen zur Anwendung von Valproat bei Männern, wie in der „Zusammenfassung“ oben beschrieben, beschlossen. Die Produktinformationen aller valproathaltigen Arzneimittel werden aktualisiert, um Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten über das potenzielle Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden, zu informieren und Empfehlungen zur Anwendung von Valproat bei Männern zur Verfügung zu stellen. Zusätzlich



werden gegenwärtig Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und männliche Patienten erstellt. Diese umfassen:

- einen aktualisierten Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe mit einem eigenen Abschnitt über die Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten,
- einen neuen Leitfaden für männliche Patienten, der männlichen Patienten, die Valproat anwenden, ausgehändigt werden sollte,
- eine Aktualisierung der bestehenden Patientenkarte mit den Informationen für männliche Patienten, die in oder an der Faltschachtel vorliegen wird, damit sie dem Patienten bei jeder Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke ausgehändigt wird.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Valproat-haltigen Arzneyspezialitäten dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 21.2.2024