



19.02.2024

## **Valproat:**

### **Neue Maßnahmen in Bezug auf das mögliche Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von valproathaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

#### ***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 bzw. bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten (Neurologen oder Psychiater) eingeleitet und überwacht wird.**

- **Verschreibende Ärzte 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 ihn und seine Partnerin, in Betracht zu ziehen.**
- **Die Behandlung von männlichen Patienten mit Valproat sollte regelmäßig durch die verschreibenden Ärzte überprüft werden, um zu beurteilen, ob Valproat weiterhin die am besten geeignete Behandlung für die Patienten darstellt.**
- **Für männliche Patienten, die beabsichtigen, ein Kind zu zeugen, sollten geeignete alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem 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.**
- **Der Leitfaden für Patienten sollte männlichen Patienten ausgehändigt werden.**

### ***Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken***

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

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an die IQVIA Schwarzbeck Marketing Services unter: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzbeck.de](http://www.schwarzbeck.de)

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 (d. h. es wird eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition ermöglicht).

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 valproathaltiger Arzneimittel werden aktualisiert, um Angehörige der Heilberufe 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 Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und männliche Patienten zur Verfügung stehen. Dazu zählen:

- ein aktualisierter Leitfaden für Angehörige der Heilberufe mit einem eigenen Abschnitt über die Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten,
- ein neuer 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 enthalten sein wird, damit sie dem Patienten bei jeder Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke ausgehändigt wird.

### **Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial**

Um medizinisches Fachpersonal und Patienten dabei zu unterstützen, eine Valproat-Exposition während der Zeugung zu vermeiden und über die Risiken der paternalen Exposition zu informieren, werden behördlich genehmigte Schulungsmaterialien bereitgestellt. Die Schulungsmaterialien finden Sie unter der folgenden URL:

[www.bfarm.de/schulungsmaterial](http://www.bfarm.de/schulungsmaterial)



Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an die IQVIA Schwarzbeck Marketing Services unter: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Einsteinerring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzbeck.de](http://www.schwarzbeck.de)

## ***Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Fax: +49 (0)228 207 5207

schriftlich

oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden)

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **valproathaltigen Arzneimittel** und wurde von den unten aufgeführten Firmen erstellt.

## ***Kontaktinformationen der Unternehmen***

1 A Pharma GmbH, Industriestraße 18, 83607 Holzkirchen, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Straße 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8-10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, [www.desitin.de](http://www.desitin.de)

EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Österreich, [www.gl-pharma.com](http://www.gl-pharma.com)

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Straße 23, 40764 Langenfeld, [www.neuraxpharm.de](http://www.neuraxpharm.de)

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 80 08 60, 65908 Frankfurt am Main, [www.mein.sanofi.de](http://www.mein.sanofi.de)

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an die IQVIA Schwarzeck Marketing Services unter: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Einsteinerring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)