

August 2023

Wichtige Sicherheitsinformationen

DHPC – Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Valproat: Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern – Neue Informationen zum potenziellen Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Vätern im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden

Sehr geehrte Damen und Herren

Dieses Schreiben wird in Abstimmung mit Swissmedic versendet und informiert Sie über neue Warnhinweise und Massnahmen zur Aufklärung über ein potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (Neurodevelopmental Disorders, NDD) bei Kindern von in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelten Vätern, im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden.

Zusammenfassung

- **Daten aus 2 Ländern einer retrospektiven Beobachtungsstudie zu elektronischen Patientenakten aus drei nordeuropäischen Ländern könnten darauf hindeuten, dass bei Kindern (von 0 bis 11 Jahren) von Männern, die in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern von Männern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen besteht. Die Daten des dritten Landes werden derzeit ausgewertet.**
- **Weitere Untersuchungen sind zu diesem potenziellen Risiko notwendig.**
- **Als Vorsichtsmassnahme sollte der verordnende Arzt männliche Patienten über dieses potenziell erhöhte Risiko für NDD aufklären und gemeinsam mit den Patienten mögliche alternative Therapieoptionen besprechen. Die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode während der Behandlung sowie bis zu drei Monaten nach Behandlung sollte ebenfalls mit den männlichen Patienten im zeugungsfähigen Alter erörtert werden.**
- **Die Abschnitte « Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen » und « Schwangerschaft, Stillzeit » der Fachinformation und der zugehörige Abschnitt der Packungsbeilage werden entsprechend geändert.**
- **Einfügen eines «Boxed Warning» für zeugungsfähige Männer in der Fachinformation und Patienteninformation.**

Hintergrundinformationen

Valproat und verwandte Substanzen sind zur Behandlung von Epilepsie und/oder bipolarer Störung zugelassen.

Die Europäische Kommission (EK) hat am 31. Mai 2018 die folgenden Empfehlungen des EMA-Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der Europäischen Arzneimittelbehörde) genehmigt:

- Hinzufügen der «Risiken für ungeborene Kinder nach einer Exposition [in dritter Generation und] des Vaters» als wichtiges potenzielles Risiko als Bestandteil des Pharmakovigilanzplans des Risikomanagementplans
- Durchführung einer präklinischen epigenetischen Studie zur Untersuchung der potenziellen Auswirkungen von Valproat auf das Epigenom männlicher [und weiblicher] Keimzellen
- Durchführung von sechs Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS), darunter eine PASS zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition des Vaters gegenüber Valproat und den Risiken für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) einschliesslich Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) sowie angeborener Anomalien bei Nachkommen (Titel der Studie: «A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorder as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study») (die «PASS zur Exposition des Vaters»). Diese Studie wurde von einem Konsortium aus Zulassungsinhaberinnen – in dem Sanofi Partner ist – als auferlegte Bedingung für die Marktzulassung von Valproat-haltigen Arzneimitteln durchgeführt.

Diese PASS verwendete elektronische Patientenakten aus drei nordeuropäischen Ländern. Die Ergebnisse aus zwei Ländern dieser PASS, einer retrospektiven Beobachtungsstudie, deuten darauf hin, dass bei Kindern von Männern, die im Laufe der drei Monate vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern von Männern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bestehen könnte. Daten des dritten Landes werden derzeit ausgewertet. Weitere Untersuchungen sind über dieses potenzielle Risiko notwendig.

Massnahmen und Anweisungen/Empfehlungen für Fachpersonen

Als Vorsichtsmassnahme wurde die Produktinformation überarbeitet, um diesen Studienergebnissen aus den zwei Ländern und dem Risiko für Kinder von Vätern, die in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, Rechnung zu tragen. Zusätzlich wird empfohlen, mit fortpflanzungsfähigen Männern mögliche alternative Therapieoptionen zu besprechen. Im Weiteren sollte die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode im Zeitraum der Behandlung sowie bis zu drei Monaten nach Beendigung der Behandlung, erörtert werden. Das Risiko für Kinder, die von Vätern gezeugt wurden, welche Valproat mindestens drei Monate vor der Zeugung abgesetzt haben (zur Ermöglichung einer vollständigen neuen Spermatogenese ohne Exposition gegenüber Valproat) ist nicht bekannt.

Bei einer weiteren Überprüfung der Arzneimittelinformation, welche die Daten des dritten Landes und die Ergebnisse der Meta-Analyse von den drei Ländern enthalten wird, wird neues Schulungsmaterial entwickelt. Ziel dabei ist, medizinische Fachkräfte und Patienten über die Warnhinweise aufzuklären und Handlungsempfehlungen zur Anwendung von Valproat bei fortpflanzungsfähigen Männern zu erteilen.

Meldung unerwünschter Ereignisse

Swissmedic empfiehlt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (ELViS) zu melden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Kontaktangaben

<i>Arzneimittel</i>	<i>Zul-Inh.</i>	<i>Tel.-Nr.</i>	<i>E-Mail</i>
Depakine® Depakine Chrono® Valproate Chrono Sanofi®	sanofi-aventis (suisse) sa, Vernier	+41 (0)58 440 21 00	medinfo.de@sanofi.com
Valproat Chrono Desitin® Orfiril® Orfiril® long	Desitin Pharma GmbH, Liestal	+41 (0)61 926 60 10	info@desitin.ch
Valproat Sandoz®	Sandoz Pharmaceuticals AG, Risch	+41 (0)41 763 74 11	info.switzerland@sandoz.com
Convulex®	axapharm ag, Baar	+41 (0)41 766 83 88	zulassung@axapharm.ch

Anhänge

Die Fachinformationen und die Patienteninformationen sind erhältlich auf swissmedicinfo.ch.