

Informationen zu den Risiken der Anwendung von Valproat (*Depakine*[®] / *Convulex*[®]) bei Patientinnen und Schwangeren

Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe letzte Seite unten.**

Lesen Sie diese Broschüre sorgfältig durch, bevor Sie Valproat an Patientinnen verschreiben.

Diese Broschüre ist Teil der Risikominimierungsmaßnahmen des Valproat-Schwangerschaftspräventionsprogramms und soll dafür sorgen, dass während der Behandlung mit Valproat die Exposition während einer Schwangerschaft minimiert wird.

Informationen zu der Anwendung von Valproat können Sie auch online unter <https://www.valproatundich.at/> (Depakine[®]) und <https://valproate-information.at/>(Convulex[®]) finden.

Es wird empfohlen, dass Schwangere, die Valproat einnehmen, in ein Schwangerschaftsregister, welches die Anwendung von Antiepileptika während der Schwangerschaft erfasst, oder in ein ähnliches Programm zur Datenerhebung aufgenommen werden.

INHALT

Zweck dieses Leitfadens

Kurzfassung

1. Informationen zu angeborenen Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen

- 1. Angeborene Fehlbildungen
- 2. Entwicklungsstörungen

2. Die Rolle der verschiedenen medizinischen Fachkräfte

3. Bedingungen zur Verschreibung von Valproat: Schwangerschaftspräventionsprogramm

4. Behandlung von Patientinnen mit Valproat

- A. Patientin – Erstverordnung
- B. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen
- C. Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen
- D. Frauen, die ungeplant schwanger werden

5. Umstellung oder Abbruch der Behandlung mit Valproat

- Patientinnen mit bipolaren Störungen
- Patientinnen mit Epilepsie

Literaturverzeichnis

ZWECK DIESES LEITFADENS

Dieser Leitfaden für medizinische Fachkräfte ist Teil des Schulungsmaterials zum **Valproat-Schwangerschaftspräventionsprogramm**, das sich sowohl an medizinische Fachkräfte als auch an Patientinnen richtet.

Ziel ist es, Informationen zu den teratogenen Risiken, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft bestehen, zur Verfügung zu stellen, über Maßnahmen, die zur Minimierung des Risikos für Ihre Patientinnen erforderlich sind, zu informieren und dafür zu sorgen, dass Ihre Patientin ausreichend über das Risiko Bescheid weiß.

Der Leitfaden enthält die aktuellsten Informationen über die Risiken für **angeborene Fehlbildungen** und **neurologische Entwicklungsstörungen** bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.

Die Art der Risiken bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ist die gleiche, unabhängig von der Indikation, derentwegen Valproat verschrieben wird. Daher gelten die in diesem Leitfaden beschriebenen Risikominimierungsmaßnahmen für die Anwendung von Valproat unabhängig von der Indikation.

Zu den medizinischen Fachkräften, für die dieser Leitfaden bestimmt ist, gehören unter anderem: Spezialisten, die an der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen beteiligt sind, Allgemeinmediziner*innen, Gynäkolog*innen, Hebammen, medizinisches Fachpersonal und Apotheker*innen.

Das Schulungsmaterial zu Valproat, das speziell erstellt wurde für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Valproat behandelt werden, umfasst:

- den Leitfaden für Patientinnen,
- das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung und
- die Patientenkarte.

Verwenden Sie diese Broschüre zusammen mit dem Leitfaden für Patientinnen.

Sie sollten ein Exemplar des **Leitfadens für Patientinnen** an alle Ihre Patientinnen, die mit Valproat behandelt werden, ausgeben – Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter (oder an die Eltern, gesetzliche Vertretung bzw. Betreuungsperson von minderjährigen Patientinnen oder solchen, die nicht in der Lage sind, eigenständig eine fundierte Entscheidung zu treffen).

Das **jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung** ist zu Behandlungsbeginn, während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat durch einen Spezialisten/eine Spezialistin, sowie im Falle einer Schwangerschaft während der Behandlung, zu verwenden und die Verwendung entsprechend zu dokumentieren.

Jedes Mal, wenn Ihren Patientinnen Valproat ausgehändigt wird, ist auch die **Patientenkarte** mit auszuhändigen.

Bei minderjährigen Patientinnen oder solchen, die nicht in der Lage sind, eigenständig eine fundierte Entscheidung zu treffen, sind die Informationen und Ratschläge zu zuverlässigen Verhütungsmethoden und zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson zu geben, wobei sicherzustellen ist, dass sie den Inhalt genau verstehen.

Lesen Sie bitte die aktuellste Version der Fachinformation durch, bevor Sie Valproat verschreiben.

KURZFASSUNG

Valproat-Produkte enthalten Valproinsäure oder ihre chemischen Verbindungen, deren Anwendung während der Schwangerschaft mit folgenden Wirkungen assoziiert ist:

- erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen,
- erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen.

SPEZIALIST*INNEN UND ALLGEMEINMEDIZINER*INNEN#:

Die Behandlung mit Valproat darf bei Patientinnen im gebärfähigen Alter nur dann begonnen werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während einer Schwangerschaft auszuschließen, darf mit der Behandlung mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter erst begonnen werden, wenn ein zuvor durchgeführter (Blutplasma-basierter) Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist und das Ergebnis durch medizinisches Fachpersonal bestätigt wurde.

Wenn Sie beschließen, Mädchen, heranwachsende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter mit Valproat zu behandeln, ist die Behandlung regelmäßig zu beurteilen, und zwar mindestens einmal jährlich.

Patientinnen – Erstverordnung

1. Die Behandlung mit Valproat darf nur begonnen werden, wenn keine geeigneten anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.
2. Klären Sie Ihre Patientin über die Risiken von Valproat auf, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.
3. Klären Sie Ihre Patientin darüber auf, dass während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ohne Unterbrechung die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode zwingend erforderlich ist.
4. Sagen Sie Ihrer Patientin, dass sie sich unverzüglich an Sie wenden muss, wenn sie vermutet, schwanger zu sein, oder schwanger wird.

Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen

1. Prüfen Sie bei jedem Kontrolltermin, ob die Behandlung mit Valproat noch immer für Ihre Patientin geeignet ist.
2. Erinnern Sie bei jedem Kontrolltermin Ihre Patientin an die Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.
3. Erinnern Sie bei jedem Kontrolltermin Ihre Patientin daran, dass während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat die ununterbrochene Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode zwingend erforderlich ist.

4. Erinnern Sie bei jedem Kontrolltermin Ihre Patientin daran, dass sie sich unverzüglich an Sie wenden muss, wenn sie vermutet, schwanger zu sein, oder schwanger wird.

Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen

1. Erinnern Sie Ihre Patientin an die Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.
2. Brechen Sie die Behandlung mit Valproat ab und stellen Sie auf eine andere Behandlung um, wenn diese für Ihre Patientin besser geeignet ist (siehe Abschnitt 5 in diesem Leitfaden).
3. Erinnern Sie Ihre Patientin daran, dass die Umstellung Zeit braucht.
4. Klären Sie Ihre Patientin darüber auf, dass die Empfängnisverhütung erst nach dem endgültigen Absetzen von Valproat beendet werden darf.

Frauen, die ungeplant schwanger werden

1. Vereinbaren Sie unverzüglich einen Kontrolltermin mit Ihrer Patientin.
2. Erklären Sie ihr, warum sie ihre Behandlung bis zum Tag der Kontrolle fortsetzen muss.
3. Stellen Sie sicher, dass Ihre Patientin und ihr Partner die Risiken von Valproat verstanden haben, und überweisen Sie sie zur weiteren Beratung an eine*n Spezialistin/Spezialisten.
4. Brechen Sie die Behandlung mit Valproat ab und stellen Sie auf eine andere Behandlung um, wenn diese für Ihre Patientin besser geeignet ist (siehe Abschnitt 5 in diesem Leitfaden).

GYNÄKOLOGEN, HEBAMMEN, MEDIZINISCHES FACHPERSONAL#:

1. Beraten Sie hinsichtlich Verhütungsmethoden und Schwangerschaftsplanung.
2. Stellen Sie Informationen zu den Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, zur Verfügung.
3. Wenn eine Patientin hinsichtlich einer Schwangerschaft beraten werden möchte, überweisen Sie sie gemeinsam mit ihrem Partner an eine*n Spezialistin/Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit sie/er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.

APOTHEKER*INNEN#:

1. Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
2. Erinnern Sie die Patientin an die Sicherheitshinweise, insbesondere an die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.

3. Ermahnen Sie die Patientin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung von Valproat nicht eigenmächtig abubrechen, sondern unverzüglich ihre*n Ärztin/Arzt aufzusuchen.

#Mehr Informationen sind in Abschnitt 2 dieses Leitfadens zu finden.

1. INFORMATIONEN ZU ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN UND ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Valproat-Produkte enthalten Valproinsäure oder ihre chemischen Verbindungen, Wirkstoffe mit bekannten teratogenen Wirkungen, die zu angeborenen Fehlbildungen führen können. Verfügbare Daten zeigen darüber hinaus, dass die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen assoziiert sein kann. Diese Risiken werden nachfolgend kurz beschrieben.

1. ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN

Daten aus zwei Metaanalysen (einschließlich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei 10,73 % (95 %-Konfidenzintervall: 8,16–13,29 %)¹ bis 10,93 % (95 %-Konfidenzintervall: 8,91–13,13 %)² der Kinder von Frauen mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Fehlbildungen gekommen ist. Dies bedeutet ein höheres Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen als in der Allgemeinbevölkerung, in der das Risiko bei ungefähr 2–3 % liegt¹. Die verfügbaren Daten zeigen, dass das Risiko dosisabhängig ist. Das Risiko ist bei hohen Dosen am höchsten (mehr als 1 g täglich). Anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Zu den häufigsten Arten von Fehlbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faziale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme. Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu Hörstörung oder Taubheit führen, die irreversibel sein können³.

2. ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann unerwünschte Wirkungen auf die geistige und körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder haben. Das Risiko scheint dosisabhängig zu sein, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Über den genauen Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko für diese Wirkungen besteht, gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, und die Möglichkeit, dass ein Risiko unabhängig davon besteht, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft es zur Exposition kommt, kann nicht ausgeschlossen werden.

Studien⁴-⁷ mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40 % der Kinder zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringere geistige Fähigkeiten, eine geringere Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Schulkindern mit Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib im Alter von 6 Jahren bestimmt wurde, war um durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren⁸. Obwohl die Bedeutung von Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, steht fest, dass das Risiko

einer intellektuellen Beeinträchtigung bei Kindern, die Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter erhöht sein kann.

Über langfristige Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die verfügbaren Daten aus einer populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen⁹.

Verfügbare Daten aus einer anderen populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu entwickeln (ca. 1,5-fach erhöht).¹⁰.

2. DIE ROLLE DER VERSCHIEDENEN MEDIZINISCHEN FACHKRÄFTE##

SPEZIALIST*IN:

- Diagnose
- Einleitung der Behandlung, wenn ein zuvor durchgeführter (Blutplasma-basierter) Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist
- Die Risiken hinsichtlich angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen erklären, wenn Valproat während der Schwangerschaft angewendet wird, und sicherstellen, dass die Patientin diese verstanden hat
- Überreichen des Leitfadens für Patientinnen
- Beratung hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden und Schwangerschaftsprävention
- Jährliche Beurteilung der Behandlung und bei Bedarf Ad-hoc-Beurteilung der Behandlung
- Umstellung und Abbruch der Behandlung
- Ausfüllen und Unterschreiben des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin:
 - zu Beginn der Behandlung
 - bei jeder jährlichen Kontrolle,
 - wenn eine Patientin um Rat fragt, da sie eine Schwangerschaft plant oder ungeplant schwanger wurde.
- Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft ist die Patientin an eine*n Spezialistin/Spezialisten zur Überwachung der Schwangerschaft zu überweisen sowie an eine*n Spezialistin/Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit sie die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären können.

ALLGEMEINMEDIZINER:

- Überweisen Sie die Patientin an den entsprechenden Spezialisten/die entsprechende Spezialistin, damit diese*r die Diagnose Epilepsie oder bipolare Störungen bestätigt und mit der Behandlung begonnen werden kann.
- Stellen Sie sicher, dass die Behandlung ordnungsgemäß fortgeführt wird.
- Erinnern Sie die Patientin an ihre jährliche Kontrolle beim Spezialisten/bei der Spezialistin.
- Stellen Sie ausführliche Informationen zu den Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, zur Verfügung, und stellen Sie sicher, dass die Patientin diese verstanden hat.
- Beraten Sie hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden und Schwangerschaftsprävention.

- Überweisen Sie die Patientin an ihre*n Spezialistin/Spezialisten, wenn sie wegen einer Schwangerschaft um Rat fragt.
- Überweisen Sie die Patientin an ihre*n Spezialistin/Spezialisten, wenn eine Umstellung und ein Therapieabbruch stattfinden sollen oder wenn sich ihr Zustand verschlechtert.
- Überreichen Sie den Leitfaden für Patientinnen.

GYNÄKOLOGE/GYNÄKOLOGIN, FACHPERSONAL

HEBAMME,

MEDIZINISCHES

- Beraten Sie hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden und Schwangerschaftsprävention.
- Stellen Sie ausführliche Informationen zu den Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, zur Verfügung und stellen Sie sicher, dass die Patientin diese verstanden hat.
- Überweisen Sie die Patientin an ihre*n Spezialistin/Spezialisten, wenn sie wegen einer Schwangerschaft um Rat fragt.
- Wenn eine Patientin hinsichtlich einer Schwangerschaft beraten werden möchte, überweisen Sie die Patientin gemeinsam mit ihrem Partner an eine*n Spezialistin/Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit sie/er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und die Patientin entsprechend aufklären kann.

APOTHEKER*IN:

- Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
- Erinnern Sie die Patientin an die Sicherheitshinweise, insbesondere an die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.
- Stellen Sie sicher, dass die Patientin den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat.
- Ermahnen Sie die Patientin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung des Valproat-Arzneimittels nicht eigenmächtig abubrechen und unverzüglich ihre*n Ärztin/Arzt aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalpackung ab, die auf der äußeren Verpackung einen Warnhinweis enthält. Das Auspacken ist zu vermeiden. In Situationen, in denen es nicht zu vermeiden ist, müssen immer, sofern verfügbar, ein Exemplar der Packungsbeilage, der Patientenkarte und der äußeren Verpackung mit abgegeben werden.

##siehe auch Empfehlungen in Abschnitt 4 dieses Leitfadens.

3. BEDINGUNGEN ZUR VERSCHREIBUNG VON VALPROAT: SCHWANGERSCHAFTSPRÄVENTIONSPROGRAMM

Valproat ist ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen.

Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter muss die Behandlung mit Valproat von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten/einer entsprechenden Spezialistin eingeleitet und überwacht werden.

Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Mit einer Valproat-Behandlung darf bei **Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter** nur begonnen werden, wenn die Bedingungen des Valproat-Schwangerschaftspräventionsprogramms (weiter unten beschrieben) eingehalten werden.

Bedingungen des Schwangerschaftspräventionsprogramms

Der/die verordnende Arzt/Ärztin muss sicherstellen:

- dass die individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen; dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass die Patientin sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass alle Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt werden.
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden^{###} anzuwenden.
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten/einer entsprechenden Spezialistin durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihre*n Ärztin/Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf andere Behandlungsoptionen, noch vor Beendigung der Empfängnisverhütung und vor der Empfängnis, sicherzustellen.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt/ihre Ärztin aufzusuchen.
- dass die Patientin den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat.

- dass die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen treffen auch auf Frauen zu, die zurzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dem verordnenden Arzt liegen triftige Gründe vor, die eine mögliche Schwangerschaft ausschließen.

Mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung, wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barriere Methode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

4. BEHANDLUNG VON PATIENTINNEN MIT VALPROAT

A. PATIENTIN – ERSTVERORDNUNG

Sie sollten folgendermaßen vorgehen, wenn Sie nach der medizinischen Bewertung in Betracht ziehen, Ihrer Patientin Valproat das erste Mal zu verschreiben:

Erstens

1. Bestätigen Sie, dass die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin geeignet ist.

- Sie müssen geprüft haben, dass andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

2. Erklären Sie Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson Folgendes und vergewissern Sie sich, dass sie alles einwandfrei verstanden haben:

- Vor der ersten Verschreibung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, indem ein zuvor durchgeführter (Blutplasma-basierter) Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist, und während der Behandlung müssen Schwangerschaftstests durchgeführt werden (soweit erforderlich).
- Die Risiken für die Schwangerschaft, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind.
- Die speziellen Risiken von Valproat, wenn es während einer Schwangerschaft angewendet wird.
- Die Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungeplante Schwangerschaft zu vermeiden.
- Die Notwendigkeit einer regelmäßig (mindestens einmal jährlich) durchzuführenden Beurteilung der Behandlung der Patientin durch eine*n Spezialistin/Spezialisten.
- Die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihre*n Ärztin/Arzt aufzusuchen.

3. Empfehlungen, wenn Valproat Mädchen verschrieben wird:

- Warten Sie den geeigneten Zeitpunkt ab, um Ratschläge zur Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention zu geben (überweisen Sie Ihre Patientin bei Bedarf an eine*n Spezialistin/Spezialisten zur Beratung).
- Erklären Sie den Eltern/der gesetzlichen Vertretung/Betreuungsperson (und dem Mädchen, sofern es bereits reif genug ist) das Risiko für angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen.
- Erklären Sie den Eltern/der gesetzlichen Vertretung/der Betreuungsperson (und dem Mädchen, sofern es bereits reif genug ist), dass es wichtig ist, eine*n Spezialistin/Spezialisten aufzusuchen, sobald beim mit Valproat behandelten Mädchen die erste Regelblutung einsetzt.
- Beurteilen Sie bei Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt

hat, mindestens einmal jährlich erneut die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat und erwägen Sie andere Behandlungsoptionen.

- Überprüfen Sie alle Optionen, Mädchen auf andere Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Zweitens – Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung:

4. Verordnender Arzt: Überreichen Sie Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen.

5. Apotheker:

- Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
- Weisen Sie die Patientin darauf hin, dass sie die Patientenkarte aufbewahren soll.
- Gehen Sie verstärkt auf die Sicherheitshinweise ein, insbesondere auf die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.
- Stellen Sie sicher, dass die Patientin den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat.
- Ermahnen Sie die Patientinnen, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Behandlung mit Valproat nicht eigenmächtig abzubrechen, sondern unverzüglich ihre*n Ärztin/Arzt aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalpackung ab, die auf der äußeren Verpackung einen Warnhinweis enthält. Das Auspacken ist zu vermeiden. In Situationen, in denen es nicht zu vermeiden ist, müssen immer, sofern verfügbar, ein Exemplar der Packungsbeilage, der Patientenkarte und der äußeren Verpackung mit abgegeben werden.

Abschließend

6. Hinweise für den Spezialisten/die Spezialistin:

- Ausfüllen und Unterschreiben des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson:
 - Dieses Formular dient dazu, sicherzustellen, dass Ihre Patientin die Risiken und Empfehlungen zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft vollständig verstanden hat.
 - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen, jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung in der medizinischen Patientenakte (in elektronischer Form, sofern möglich) auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson.

7. Planen Sie, die Notwendigkeit der Behandlung erneut zu beurteilen, wenn Ihre Patientin das gebärfähige Alter erreicht oder plant, schwanger zu werden.

B. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE KEINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

Sie sollten folgendermaßen vorgehen, wenn Sie nach der medizinischen Bewertung in Betracht ziehen, Ihrer Patientin erneut Valproat zu verschreiben:

Erstens

1. Bestätigen Sie, dass die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin geeignet ist.

- Sie müssen geprüft haben, dass andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Sorgen Sie für eine regelmäßig (mindestens einmal jährlich) durchzuführende Beurteilung der Behandlung.

2. Erklären Sie Ihrer Patientin Folgendes und vergewissern Sie sich, dass sie es auch verstanden hat:

- Die Risiken für die Schwangerschaft, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind.
- Die Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.
- Die Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungeplante Schwangerschaft zu vermeiden und bei Bedarf einen (Blutplasma-basierten) Schwangerschaftstest vornehmen zu lassen.
- Die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihre*n Ärztin/Arzt aufzusuchen.
- Die Notwendigkeit einer regelmäßig (mindestens einmal jährlich) durchzuführenden Beurteilung der Behandlung.

3. Besprechen Sie Verhütungsmethoden und überweisen Sie die Patientin gegebenenfalls an eine Schwangerschaftsberatungsstelle.

Zweitens – Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung:

4. Verordnende*r Ärztin/Arzt: Überreichen Sie Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen.

5. Apotheker:

- Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
- Weisen Sie die Patientin darauf hin, dass sie die Patientenkarte aufbewahren soll.

- Gehen Sie verstärkt auf die Sicherheitshinweise ein, insbesondere auf die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.
- Stellen Sie sicher, dass die Patientin den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat.
- Ermahnen Sie die Patientin, im Falle einer vermuteten Schwangerschaft die Anwendung des Valproat-Arzneimittels nicht eigenmächtig abzubrechen, sondern unverzüglich ihre*n Spezialistin/Spezialisten aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalpackung ab, die auf der äußeren Verpackung einen Warnhinweis enthält. Das Auspacken ist zu vermeiden. In Situationen, in denen es nicht zu vermeiden ist, müssen immer, sofern verfügbar, ein Exemplar der Packungsbeilage, der Patientenkarte und der äußeren Verpackung mit abgegeben werden.

Abschließend

6. Hinweise für den Spezialisten/die Spezialistin:

- Ausfüllen und Unterschreiben des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson:
- Dieses Formular dient dazu, Ihre Patientin über die Risiken und Empfehlungen zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft zu informieren und sicherzustellen, dass sie diese vollständig verstanden hat.
- Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen, jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung in der medizinischen Patientenakte (in elektronischer Form, sofern möglich) auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson.

7. Planen Sie, die Notwendigkeit der Behandlung mit Valproat erneut zu beurteilen, wenn Ihre Patientin eine Schwangerschaft plant.

C. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE EINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

Erstens

1. Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin die Risiken für Geburtsfehler und Entwicklungsstörungen versteht, und erinnern Sie sie daran.

- Informieren Sie Ihre Patientin darüber, dass diese Risiken zu schwerwiegenden Behinderungen führen können, wenn Valproat während der Schwangerschaft eingenommen wird.
- Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Fehlbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.¹¹
- Informieren Sie Ihre Patientin auch über die Risiken, die unbehandelte Krampfanfälle oder bipolare Störungen darstellen.

2. Stellen Sie auf eine andere Therapie um und brechen Sie die Behandlung mit Valproat ab, wenn dies für Ihre Patientin besser geeignet ist:

- Informationen zur Umstellung oder zum Abbruch der Behandlung mit Valproat sind in Abschnitt 5 dieses Leitfadens zu finden.
- Klären Sie Ihre Patientin darüber auf, dass die Empfängnisverhütung erst nach erfolgter Umstellung beendet werden darf.
- Allgemeinmediziner müssen ihre Patientin an eine*n Spezialistin/Spezialisten überweisen, wenn eine Umstellung und ein Therapieabbruch stattfinden sollen.

3. Überweisen Sie Ihre Patientin zwecks einer Schwangerschaftsberatung an eine*n Spezialistin/Spezialisten.

4. Weisen Sie Ihre Patientin an, ihre*n Hausärztin/Hausarzt und ihre*n Spezialistin/Spezialisten aufzusuchen, sobald sie vermutet, schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft bestätigt wurde.

- Auf diese Weise kann mit einer engmaschigen ärztlichen Begleitung der Schwangerschaft begonnen werden.
- Dazu gehört pränatales Monitoring, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Fehlbildungen zu erkennen.
- Wenn eine Patientin hinsichtlich einer Schwangerschaft beraten werden möchte, überweisen Sie sie gemeinsam mit ihrem Partner an eine*n Spezialistin/Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit sie/er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann

Zweitens – Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung:

5. Verordnende*r Ärztin/Arzt: Überreichen Sie Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen.

6. Apotheker*in:

- Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
- Weisen Sie die Patientin darauf hin, dass sie die Patientenkarte aufbewahren soll.
- Gehen Sie verstärkt auf die Sicherheitshinweise ein, insbesondere auf die Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden.
- Stellen Sie sicher, dass die Patientin den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat.
- Ermahnen Sie die Patientin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Behandlung mit Valproat nicht eigenmächtig abzubrechen, sondern unverzüglich ihre*n Spezialistin/Spezialisten aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalpackung ab, die auf der äußeren Verpackung einen Warnhinweis enthält. Das Auspacken ist zu vermeiden. In Situationen, in denen es nicht zu vermeiden ist, müssen immer, sofern verfügbar, ein Exemplar der Packungsbeilage, der Patientenkarte und der äußeren Verpackung mit abgegeben werden.

Abschließend

7. Hinweise für den Spezialisten/die Spezialistin:

- Ausfüllen und Unterschreiben des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson:
 - Dieses Formular dient dazu, Ihre Patientin über die Risiken und Empfehlungen zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft zu informieren und sicherzustellen, dass sie diese vollständig verstanden hat.
 - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen, jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung in der medizinischen Patientenakte (in elektronischer Form, sofern möglich) auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson.

D. FRAUEN, DIE UNGEPLANT SCHWANGER WERDEN

Erstens

- 1. Vereinbaren Sie unverzüglich einen Besuchstermin mit Ihrer Patientin, damit ihre Behandlung so schnell wie möglich neu beurteilt werden kann.**
- 2. Erklären Sie ihr, warum sie ihre Behandlung bis zum Tag des Besuchs fortsetzen muss.**
 - Auf Grundlage Ihrer Beurteilung der Situation können Sie aber auch andere Ratschläge erteilen.
- 3. Stellen Sie auf eine andere Therapie um und brechen Sie die Behandlung mit Valproat ab, wenn dies für Ihre Patientin geeignet ist.**
 - Informationen zur Umstellung oder zum Abbruch der Behandlung mit Valproat sind in Abschnitt 5 dieses Leitfadens zu finden.
- 4. Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin:**
 - die Risiken von Valproat vollständig verstanden hat und erwägen Sie weitere Beratungsgespräche.
- 5. Beginnen Sie mit einer speziellen pränatalen Überwachung.**
 - Auf diese Weise kann mit einer geeigneten ärztlichen Begleitung der Schwangerschaft begonnen werden.
 - Dazu gehört ein pränatales Monitoring im Sinne von bildgebenden Verfahren, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Fehlbildungen zu erkennen.
 - Überweisen Sie die Patientin gemeinsam mit ihrem Partner an eine*n Spezialistin/Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin, damit sie/er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.
- 6. Allgemeinmediziner*innen müssen ihre Patientin an eine*n Spezialistin/Spezialisten überweisen, wenn eine Umstellung und ein Therapieabbruch stattfinden sollen.**

Zweitens – Stellen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen zur Verfügung:

- 7. Verordnende*r Ärztin/Arzt:** Überreichen Sie Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson ein Exemplar des

Leitfadens für Patientinnen.

8. Apotheker*innen:

- Stellen Sie sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin deren Inhalt versteht.
- Weisen Sie die Patientin darauf hin, dass sie die Patientenkarte aufbewahren soll.
- Gehen Sie verstärkt auf die Sicherheitshinweise ein.
- Stellen Sie sicher, dass die Patientin den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat.
- Ermahnen Sie die Patientin, die Behandlung mit Valproat nicht eigenmächtig abzubrechen, sondern unverzüglich ihre*n Spezialistin/Spezialisten aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalpackung ab, die auf der äußeren Verpackung einen Warnhinweis enthält. Das Auspacken ist zu vermeiden. In Situationen, in denen es nicht zu vermeiden ist, müssen immer, sofern verfügbar, ein Exemplar der Packungsbeilage, der Patientenkarte und der äußeren Verpackung mit abgegeben werden.

Abschließend

9. Hinweise für den Spezialisten/die Spezialistin

- Ausfüllen und Unterschreiben des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson:
 - Dieses Formular dient dazu, Ihre Patientin über die Risiken und Empfehlungen zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft zu informieren und sicherzustellen, dass sie diese vollständig verstanden hat.
 - Bewahren Sie ein Exemplar des unterschriebenen, jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung in der medizinischen Patientenakte (in elektronischer Form, sofern möglich) auf und überreichen Sie ein Exemplar der Patientin oder deren Eltern/gesetzlicher Vertretung/Betreuungsperson.

5. UMSTELLUNG ODER ABRUCH DER BEHANDLUNG MIT VALPROAT

Patientinnen mit bipolaren Störungen

Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftspräventionsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitt 3 in diesem Leitfaden).

Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, muss der/die verordnende Arzt/Ärztin die Patientin auf eine andere Behandlung umstellen. Die Umstellung hat vor der Beendigung der Empfängnisverhütung und vor der Empfängnis zu erfolgen.

Wenn eine Frau schwanger wird, muss auf eine andere Behandlung umgestellt und die Gabe von Valproat beendet werden.

Allgemeine Überlegungen bei Patientinnen mit bipolaren Störungen:

„Wenn stimmungsstabilisierende Mittel abgesetzt werden sollen, wird ein langsames Ausschleichen der Dosis empfohlen, um das Rückfallrisiko zu verringern.“¹²

„Valproat ist daher schrittweise über mehrere Wochen abzusetzen, um ein frühes Wiederauftreten manischer Symptome zu vermeiden. Kommt es bei einer Schwangeren, die Valproat einnimmt, zu einer akuten manischen Episode, wird ein schnelleres Absetzen bei gleichzeitig schnellerer Aufdosierung der folgenden Behandlung empfohlen.“¹³

Patientinnen mit Epilepsie

Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung.

Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftspräventionsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitt 3 in diesem Leitfaden).

Für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, muss ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist/eine entsprechende Spezialistin die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und Behandlungsalternativen in Erwägung ziehen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor Beendigung der Empfängnisverhütung und vor der Empfängnis auf eine geeignete andere Behandlung umzustellen.

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an eine*n Spezialistin/Spezialisten überwiesen werden, damit diese*r Behandlungsalternativen erwägen kann.

Allgemeine Überlegungen bei Patientinnen mit Epilepsie:

Herausgegeben von der Arbeitsgruppe der Kommission für Europäische Angelegenheiten der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy, CEA-ILAE) und der Europäischen Akademie für Neurologie (European Academy of Neurology, EAN):

- „Das Absetzen von Arzneimitteln erfolgt in der Regel schrittweise über Wochen oder Monate, womit sich die Gelegenheit bietet, die wohl erforderliche Minimaldosis zu finden für den Fall, dass während des Absetzens des Arzneimittels ein Krampfanfall auftritt.“
- „Die Umstellung von Valproat auf eine andere Behandlung dauert üblicherweise mindestens 2–3 Monate. Das neue Arzneimittel wird normalerweise noch während der Gabe von Valproat schrittweise aufdosiert. Es kann bis zu 6 Wochen dauern, eine potenziell wirksame Dosis der neuen Behandlung zu erreichen. Danach kann der Versuch unternommen werden, Valproat schrittweise auszuschleichen.“

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung anderer Behandlungsoptionen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere (oder eine Frau, die plant, schwanger zu werden) Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss:

- Alle Dosisstärken sind mit einem Risiko behaftet. Das Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsstörungen steigt mit der Dosis.
- Die niedrigste wirksame Dosis ist anzuwenden, und die tägliche Valproat-Dosis ist in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt einzunehmen.
- Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.
- Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat anwenden, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an eine*n Spezialistin/Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit sie/er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.

Literaturverzeichnis

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1): 1–13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome 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. No.: CD010224.
3. 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.
4. 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 October; 51(10): 2058–65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643–647.
6. Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597–1605.
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13): 229–236.
8. 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.
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703.
10. 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
11. 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? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug; 19(8): 803-7.
12. 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.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate – EMA/679681/2017.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation/Gebrauchsinformation von Valproat-haltigen Arzneimitteln und auf den Webseiten der Zulassungsinhaber.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG/ AGES, Traisengasse 5, 1200 WIEN, <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen.