



Datum: 08.06.2018
Kontakt: Ing. Veronika Heimlich, B.Sc.
T: +43 505 55-36247
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-10968363 -A-180605-EUIM
Ihr Zeichen:

**PHV-issue: Humanarzneimittel, die mit „Valproat“ verwandte Stoffe enthalten
(Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Magnesiumvalproat)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2018) 3623 vom 31. Mai 2018 betreffend Zulassungen für Humanarzneimittel, die mit „Valproat“ verwandte Stoffe (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Magnesiumvalproat) enthalten hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG entschieden, die Fach- und Gebrauchsinformation der Humanarzneimittel, die mit „Valproat“ verwandte Stoffe (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Magnesiumvalproat) enthalten zu ändern und folgende Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ausgesprochen.

Die vollständige Kommissionsentscheidung ist unter folgendem Link zu finden:
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26572.htm#EndOfPage>

Anhang

Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation

Inhaber der Zulassung von allen Arzneimitteln, die Valproat oder verwandte Substanzen enthalten und in der EU zugelassen sind, haben die Produktinformation so zu ändern (je nachdem Einfügen, Ersetzen oder Streichen von Text), dass der nachfolgend aufgeführte Wortlaut darin enthalten ist, in Verbindung mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

[...]

Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie, bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrenen Spezialisten 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.

Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms verschrieben und abgegeben (Abschnitte 4.3 und 4.4).

[...]

Valproat sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden (siehe Abschnitt 4.6).

[...]

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

[...]

<Name des Arzneimittels> ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

[...]

Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Behandlung von bipolaren Störungen <oder Prophylaxe von Migräneanfällen>

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

[...]

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

[Dieser Abschnitt ist so anzupassen, dass er den nachfolgenden Kasten enthält]

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Valproat hat ein hohes teratogenes Potenzial, und bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, besteht ein hohes Risiko für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 4.6).

<Name des Arzneimittels> ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Behandlung von bipolaren Störungen <oder Prophylaxe von Migräneanfällen>

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen, und dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass sie sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass **die Gebärfähigkeit aller Patientinnen beurteilt wird.**
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen 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 dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie, =

bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.

- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um sicherzustellen, dass eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, möglich sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- dass die Patientin den Leitfaden für Patienten 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.

Mädchen

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, umfassend über die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daran setzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Schwangerschaftstest

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 Schwangerschaftstest (Blutplasma-basierter Schwangerschaftstest) negativ ausgefallen ist und das Ergebnis durch medizinisches Fachpersonal bestätigt wurde.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, denen Valproat verschrieben wird, müssen während der

gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Diese Patientinnen müssen umfassend über schwangerschaftsverhütende Maßnahmen informiert werden und sollten an eine Beratungsstelle zur Empfängnisverhütung verwiesen werden, wenn sie keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. Mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung wie etwa ein Intrauterinpeppar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils 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.

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

Der Spezialist hat mindestens einmal jährlich eine Beurteilung vorzunehmen, ob Valproat die geeignete Behandlung für die Patientin darstellt. Der Spezialist sollte das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung mit der Patientin besprechen und sicherstellen, dass sie den Inhalt verstanden hat.

Schwangerschaftsplanung

Für die Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen(siehe Abschnitt 4.6). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Für die Indikation bipolare Störungen <oder Prophylaxe von Migräneanfällen> muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Schwangerschaft

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit die Behandlung mit Valproat erneut beurteilt und alternative Optionen erwogen werden können. Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann (siehe Abschnitt 4.6).

Apotheker müssen sicherstellen,

- dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientinnen deren Inhalt verstehen.
- dass Patientinnen darüber informiert sind, die Anwendung von Valproat nicht abubrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich einen Spezialisten aufzusuchen.

Schulungsmaterial

Um Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patientinnen dabei zu helfen, eine Valproat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden, stellt der Zulassungsinhaber Schulungsmaterial zur Verfügung, das entsprechende Warnhinweise enthält sowie Leitlinien zur Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter und Einzelheiten zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm. Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, ist ein Leitfaden für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen.

Ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung ist vom Spezialisten zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat zu verwenden.

[...]

[...]

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

[Dieser Abschnitt ist so anzupassen, dass der nachfolgende Wortlaut darin enthalten ist]

Valproat ist zur Behandlung von bipolaren Störungen **<oder Prophylaxe von Migräneanfällen>** während der Schwangerschaft kontraindiziert. Valproat ist zur Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten Alternativen zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter ist kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung

[...]

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant

Bei der Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind

aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Für die Indikation bipolare Störungen <oder Prophylaxe von Migräneanfällen> muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Schwangere Frauen

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Valproat zur Behandlung von bipolaren Störungen <oder Prophylaxe von Migräneanfällen> kontraindiziert. Valproat ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Epilepsie kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit dieser alternative Behandlungsoptionen erwägen kann. Während der Schwangerschaft stellen bei der Mutter auftretende tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus, verbunden mit Hypoxie, ein besonderes Risiko dar, welches zum Tod der Mutter und des ungeborenen Kindes führen kann.

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss, wird Folgendes empfohlen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Es kann ratsam sein, die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen. 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 Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

[...]

PACKUNGSBEILAGE

[QR-Code (Quick Response): Ein QR-Code sollte auf dem Verpackungsmaterial und/oder der Packungsbeilage aufgebracht werden, wobei beim Auswählen der Position die allgemeine Lesbarkeit zu berücksichtigen ist.]

WARNHINWEIS

Wird <Name des Arzneimittels>, <INN> während der Schwangerschaft eingenommen, kann es beim ungeborenen Kind zu schwerwiegenden Schädigungen führen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Ihr Arzt wird dieses mit Ihnen besprechen, Sie müssen aber auch den in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen folgen.

Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder vermuten, schwanger zu sein.

Sie dürfen die Einnahme von <Name des Arzneimittels> nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

[...]

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Name des Arzneimittels> beachten?

[...]

[Dieser Abschnitt ist so zu ändern, dass der nachfolgende Wortlaut darin enthalten ist]

[...]

Bipolare Störungen <oder Vorbeugung von Migräneanfällen>

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von bipolaren Störungen <oder zur Vorbeugung von Migräneanfällen> anwenden.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von bipolaren Störungen <oder zur Vorbeugung von Migräneanfällen> einnehmen, es sei denn,

dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von <Name des Arzneimittels> noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten (siehe unter "Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit – Wichtige Hinweise für Frauen").

Epilepsie

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von <Name des Arzneimittels> noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten (siehe unter "Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit – Wichtige Hinweise für Frauen").

[...]

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

[Dieser Abschnitt ist so zu ändern, dass der nachfolgende Wortlaut darin enthalten ist]

[...]

Wichtige Hinweise für Frauen

Bipolare Störungen <oder Vorbeugung von Migräneanfällen>

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von bipolaren Störungen <oder zur Vorbeugung von Migräneanfällen> anwenden.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von bipolaren Störungen <oder zur Vorbeugung von Migräneanfällen> einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von <Name des Arzneimittels> noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

Epilepsie

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie <Name des Arzneimittels> nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme

von <Name des Arzneimittels> noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

Risiken von Valproat bei Einnahme während der Schwangerschaft (unabhängig von der Erkrankung, wegen der Valproat angewendet wird)

- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger sind.
- Valproat birgt ein Risiko, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Je höher die Dosis, desto höher das Risiko, es sind jedoch alle Dosen risikobehaftet.
- Das Arzneimittel kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und die Entwicklung des Kindes während des Wachstums beeinträchtigen. Zu den beobachteten Geburtsfehlern zählen *Spina bifida* (bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht normal ausgebildet sind), Gesichts- und Schädeldeformationen, Missbildungen des Herzens, der Nieren, der Harnwege, der Sexualorgane sowie Gliedmaßendefekte.
- Wenn Sie Valproat während der Schwangerschaft einnehmen, haben Sie ein höheres Risiko als andere Frauen, ein Kind mit Geburtsfehlern zu bekommen, die eine medizinische Behandlung erfordern. Da Valproat seit vielen Jahren angewendet wird, ist bekannt, dass bei Frauen, die Valproat einnehmen, ungefähr 10 von 100 Neugeborenen mit Geburtsfehlern zur Welt kommen. Im Vergleich dazu sind es 2-3 von 100 Neugeborenen bei Frauen ohne Epilepsie.
- Schätzungen zufolge kann es bei bis zu 30-40 % der Kinder im Vorschulalter, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, zu Problemen in der frühkindlichen Entwicklung kommen. Die betroffenen Kinder lernen langsamer laufen und sprechen, sind geistig weniger leistungsfähig als andere Kinder und haben Sprach- und Gedächtnisprobleme.
- Autistische Störungen werden häufiger bei Kindern diagnostiziert, die Valproat ausgesetzt waren, und es gibt einige Hinweise, dass bei diesen Kindern das Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erhöht ist.
- Bevor Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt, wird er Ihnen erklären, was Ihrem Baby zustoßen kann, wenn Sie unter Einnahme von Valproat schwanger werden. Wenn Sie zu einem späteren Zeitpunkt entscheiden, dass Sie ein Kind bekommen möchten, dürfen Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels oder Ihre Empfängnisverhütung nicht beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben.
- Wenn Sie ein Elternteil oder eine Betreuungsperson eines Mädchens sind, das mit Valproat behandelt wird, müssen Sie den Arzt informieren, sobald bei Ihrem Kind, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Folsäure kann das allgemeine Risiko für *Spina bifida* und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Bitte wählen Sie von den nachfolgend aufgeführten Situationen diejenigen aus, die auf Sie zutreffen, und lesen Sie den entsprechenden Text durch:

- ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT <NAME DES ARZNEIMITTELS>

- ICH NEHME <NAME DES ARZNEIMITTELS> EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN
- ICH NEHME <NAME DES ARZNEIMITTELS> EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN
- ICH BIN SCHWANGER UND NEHME <NAME DES ARZNEIMITTELS> EIN

ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT <Name des Arzneimittels>

Wenn Ihnen <Name des Arzneimittels> zum ersten Mal verschrieben wurde, hat Ihnen Ihr Arzt die Risiken für das ungeborene Kind erklärt, falls Sie schwanger werden. Sobald Sie alt genug sind, um schwanger werden zu können, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:

- Vor Beginn der Behandlung mit <Name des Arzneimittels> müssen Sie mit Hilfe eines Schwangerschaftstests eine Schwangerschaft ausschließen, wobei Ihr Arzt dieses Ergebnis bestätigen muss.
- Während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> müssen Sie eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption). Ihr Arzt wird Ihnen Informationen zur Verhütung einer Schwangerschaft geben und Sie eventuell weiter an einen Spezialisten zur diesbezüglichen Beratung verweisen.
- Sie müssen regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) einen Spezialisten aufsuchen, der auf die Behandlung von bipolaren Störungen, Epilepsie <oder Migräne> spezialisiert ist. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH NEHME <Name des Arzneimittels> EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN

Wenn Sie die Behandlung mit <Name des Arzneimittels> fortsetzen und nicht beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:

- Während der gesamten Behandlung mit <Name des Arzneimittels> müssen Sie eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Maßnahmen zur Empfängnisverhütung (Kontrazeption). Ihr Arzt wird Ihnen Informationen zur Verhütung einer Schwangerschaft geben und Sie eventuell weiter an einen Spezialisten zur diesbezüglichen Beratung verweisen.
- Sie müssen regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) einen Spezialisten aufsuchen, der auf die Behandlung von bipolaren Störungen, Epilepsie <oder Migräne> spezialisiert ist. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH NEHME <Name des Arzneimittels> EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN

Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie zuerst einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren.

Sie dürfen weder die Einnahme von <Name des Arzneimittels> noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können. Ihr Arzt wird Sie an einen Spezialisten überweisen, der auf die Behandlung von bipolaren Störungen, Epilepsie <oder Migräne> spezialisiert ist, damit dieser bereits frühzeitig alternative Behandlungsoptionen prüfen kann. Ihr Spezialist kann einige Maßnahmen ergreifen, damit Ihre Schwangerschaft so reibungslos wie möglich verläuft und die Risiken für Sie und Ihr ungeborenes Kind so weit wie möglich gesenkt werden können.

Eventuell wird Ihr Spezialist, lange bevor Sie schwanger werden, die Dosis von <Name des Arzneimittels> verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Behandlung mit <Name des Arzneimittels> beenden. Damit wird sichergestellt, dass Ihre Erkrankung stabil bleibt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Folsäure kann das allgemeine Risiko für *Spina bifida* und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Kernbotschaften:

- Sie dürfen die Einnahme von <Name des Arzneimittels> nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- **Beenden Sie Ihre Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) nicht,** bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben und gemeinsam einen Plan erarbeitet haben, um sicherzustellen, dass Ihre Erkrankung gut eingestellt ist und die Risiken für Ihr Baby minimiert wurden.
- Zuerst müssen Sie einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.

- Ihr Arzt wird, lange bevor Sie schwanger werden, versuchen, Sie auf ein anderes Arzneimittel umzustellen, oder die Behandlung mit <Name des Arzneimittels> beenden.
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH BIN SCHWANGER UND NEHME <NAME DES ARZNEIMITTELS> EIN

Sie dürfen die Einnahme von <Name des Arzneimittels> nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann. Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können.

Sie werden an einen Spezialisten überwiesen, der auf die Behandlung von bipolaren Störungen, <Migräne> oder Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser alternative Behandlungsoptionen prüfen kann.

Für den Ausnahmefall, dass <Name des Arzneimittels> während der Schwangerschaft die einzig geeignete Behandlungsoption darstellt, werden sowohl die Behandlung Ihrer Grunderkrankung als auch die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes sehr engmaschig überwacht. Sie und Ihr Partner können hinsichtlich einer Schwangerschaft unter Valproat beraten und unterstützt werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure. Folsäure kann das allgemeine Risiko für *Spina bifida* und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Kernbotschaften:

- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
- Sie dürfen die Einnahme von <Name des Arzneimittels> nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der auf die Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen <oder Migräne> spezialisiert ist, damit dieser die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen prüfen kann.
- Sie müssen über die Risiken von <Name des Arzneimittels> während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der fruchtschädigenden Wirkungen (Teratogenität) und der Auswirkungen auf die Entwicklung bei Kindern.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur pränatalen Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Missbildungen erkannt werden können.

[Der nachfolgende Satz sollte entsprechend den nationalen Anforderungen angepasst werden]

Lesen Sie sich bitte unbedingt den Leitfaden für Patienten durch, den Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Ihr Arzt wird mit Ihnen jährlich das auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung besprechen und Sie bitten, es zu unterschreiben, und es dann behalten. Von Ihrem Apotheker haben Sie zudem eine Patientenkarte erhalten,

die Sie an die Risiken bei Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft erinnern soll.

[...]

3. Wie ist <Name des Arzneimittels> einzunehmen?

[...]

Die Behandlung mit <Name des Arzneimittels> muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von <Epilepsie> <oder> <bipolaren Störungen> <oder> <Migräne> spezialisiert ist.

[...]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Dieser Abschnitt ist so zu ändern, dass der nachfolgende Wortlaut bei allen Indikationen enthalten ist]

[...]

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

*[*Zur Umsetzung in der Druckversion, siehe Hinweise im „annotated QRD template“.]*

Anhang

Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen müssen innerhalb der angegebenen Frist die nachstehenden Bedingungen erfüllen, und die zuständigen Behörden müssen sicherstellen, dass die nachstehenden Bedingungen erfüllt werden:

| | |
|---|---|
| <p>Eine visuelle Erinnerung auf der äußeren Verpackung, um den Patienten vor der Schädigung des ungeborenen Kindes zu warnen und auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei der Anwendung des Arzneimittels hinzuweisen, sollte bei allen Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, umgesetzt werden.</p> <p>Die Einzelheiten der visuellen Erinnerung sollten auf einzelstaatlicher Ebene vereinbart werden und einem Anwendertest unterzogen werden, bei dem die Beiträge der örtlichen Patientenvertreter berücksichtigt werden.</p> | <p>Innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchführen, um die Wirksamkeit der neuen Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten und die Verschreibungsmuster für Valproat weiter zu beschreiben. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind angehalten, die laufende Studie zur Arzneimittelanwendung zu erweitern bzw. zu verlängern.</p> <p>Der Prüfplan muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht werden:</p> <p>Der erste Zwischenbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> <p>Anschließend müssen dem PRAC in den ersten 2 Jahren weitere Zwischenberichte in Abständen von 6 Monaten vorgelegt werden.</p> <p>Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> | <p>Innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> <p>Innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> <p>Innerhalb von 48 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen Aufklärungsmaterialien gemäß vereinbarten Kernelementen ausarbeiten und vorlegen. Mit diesen Materialien soll sichergestellt werden, dass Verordner informiert werden und Patienten die Risiken einer Valproatexposition im Mutterleib kennen und verstehen.</p> | |

| | |
|--|---|
| <p>Diese sollten bei den zuständigen nationalen Behörden eingereicht werden:</p> | <p>Innerhalb von 1 Monat nach dem Beschluss der Kommission.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen eine Beobachtungsstudie zur Bewertung und Ermittlung der bewährten Praktiken für die Umstellung von Valproat in der klinischen Praxis durchführen.</p> <p>Der Prüfplan muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht werden:</p> <p>Der erste Zwischenbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> <p>Anschließend müssen dem PRAC in den ersten 2 Jahren weitere Zwischenberichte in Abständen von 6 Monaten vorgelegt werden.</p> <p>Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> | <p>Innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> <p>Innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> <p>Innerhalb von 48 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen eine Umfrage unter den Angehörigen der Heilberufe durchführen, um die Kenntnisse und Verhaltensweisen von Angehörigen der Heilberufe im Hinblick auf das Programm zur Schwangerschaftsverhütung zu beurteilen und den Erhalt/die Verwendung der Mitteilung an das medizinische Fachpersonal und der Aufklärungsmaterialien zu bewerten.</p> <p>Der Prüfplan muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht werden:</p> <p>Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> | <p>Innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> <p>Innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen eine Umfrage unter Patienten durchführen, um die Kenntnisse der Patienten im Hinblick auf das Programm zur Schwangerschaftsverhütung zu beurteilen und den Erhalt/die Verwendung der Aufklärungsmaterialien zu bewerten.</p> <p>Der Prüfplan muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht werden:</p> | <p>Innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> | <p>Innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) durchführen, die sich vorzugsweise auf bestehende Register stützt, um das fetale Antiepileptika-Syndrom bei Kindern mit In-utero-Exposition gegenüber Valproat im Vergleich zu anderen Antiepileptika weiter zu beschreiben.</p> <p>Der Prüfplan muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht werden:</p> <p>Der erste Zwischenbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> <p>Anschließend müssen dem PRAC in den ersten 2 Jahren weitere Zwischenberichte in Abständen von 6 Monaten vorgelegt werden.</p> <p>Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> | <p>Innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> <p>Innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> <p>Innerhalb von 48 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> |
| <p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, müssen eine retrospektive Beobachtungsstudie durchführen, um den Zusammenhang zwischen der Exposition des Vaters gegenüber Valproat und dem Risiko von angeborenen Anomalien und neurologischen Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) bei den Nachkommen zu untersuchen.</p> <p>Der Prüfplan muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht werden:</p> <p>Der erste Zwischenbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> <p>Anschließend müssen dem PRAC in den ersten 2 Jahren weitere Zwischenberichte in Abständen von 6 Monaten vorgelegt werden.</p> <p>Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC vorgelegt werden:</p> | <p>Innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss der Kommission.</p> <p>Innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> <p>Innerhalb von 48 Monaten nach Billigung des Prüfplans.</p> |

| | |
|---|--|
| Alle Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten über einen Risikomanagementplan (RMP) verfügen. | Innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission. |
|---|--|

In Bezug auf die oben genannten Studien werden die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen nachdrücklich zur Zusammenarbeit und Durchführung gemeinsamer Studien angehalten.