



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 29. November 2023
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Tel: +43 50555 36258
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-102546507-A-231129

PHV-issue: Valproat

Sehr geehrte Damen und Herren,

Aufgrund einer Post Authorisation Safety Study (PASS) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), dessen Ergebnis durch das CMDh bestätigt wurde, kommt es zu der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Valproat.

Bei der Umsetzung in die Produktinformation der betroffenen Arzneyspezialitäten beachten Sie auch die CMDh position

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.6
Schwangerschaft

Behandlung von Epilepsie

- **Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.**
- **Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).**

Behandlung von bipolaren Störungen

- **Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.**
- **Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramm werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).**

~~Valproat ist zur Behandlung von bipolaren Störungen 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).~~

Anhang III

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Änderungen, die an den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel(s) mit dem Wirkstoff Valproat, das/die vom Abschlussbericht der nicht-interventionellen beauftragten PASS betroffen ist/sind, vorzunehmen sind,

Der/Die MAH(s) hat/haben die folgende(n) Bedingung(en) zu ändern (neuer Text **unterstrichen und fett gedruckt**, gestrichener Text ~~durchgestrichen~~)

Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen

- Als Teil des Schwangerschaftsverhütungsprogramms wurden im Rahmen des 2018 abgeschlossenen Referralverfahrens nach Artikel 31 folgende Schulungsmaterialien für Valproat und verwandte wirkstoffhaltige Produkte vereinbart: Leitfaden für Angehörige von Heilberufen, Leitfaden für Patienten, jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung (ARAF), Patientenkarte, visuelle Erinnerung auf der äußeren Umhüllung. Die folgenden Änderungen an den Schulungsmaterialien werden empfohlen:

Leitfaden für Patienten

Der PRAC stimmt einer überarbeiteten „Kernversion“ des Leitfadens für Patienten zu. Die endgültige Fassung des überarbeiteten Leitfadens für Patienten sollte in jedem EU-Mitgliedstaat (MS) in Absprache mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) umgesetzt werden.

Leitfaden für Angehörige von Heilberufen

Der PRAC stimmt einer neuen „Kernversion“ des Leitfadens für Angehörige von Heilberufen zu. Die endgültige Fassung des überarbeiteten Leitfadens für Angehörige von Heilberufen sollte in jedem EU-Mitgliedstaat in Absprache mit der zuständigen nationalen Behörde umgesetzt werden.

Die folgenden Änderungen an den Kernelementen des Leitfadens für Angehörige von Heilberufen werden empfohlen, um Inkonsistenzen mit der im 2018 beendeten Artikel 31-Referral genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu korrigieren (neuer Text **unterstrichen und fett gedruckt**, gestrichener Text ~~durchgestrichen~~):

Kernelemente, die im Leitfaden für Angehörige von Heilberufen behandelt werden müssen

- Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen sollte alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms widerspiegeln, wie sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben sind.
- Die Rolle der HCPs bei der Umsetzung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sowie Schulungsmaterialien für die Patienten sollten bereitgestellt werden (wie unten beschrieben).
- Informationen über angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die Valproat in utero ausgesetzt sind.
- Valproat **sollte nicht bei Mädchen initiiert angewendet werden, es sei denn, andere Behandlungen sind unwirksam oder werden nicht vertragen**~~nur wenn keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen.~~
- Empfehlungen für verschreibende Ärzte bei der Verschreibung von Valproat an Mädchen, insbesondere die Notwendigkeit:
 - den Eltern/Betreuern (und Kindern, je nach Alter) die Risiken angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen zu erläutern
 - den Eltern/Betreuern von Mädchen zu erklären, wie wichtig es ist, den Spezialisten zu kontaktieren, sobald bei einem Mädchen, das Valproat einnimmt, die Regelblutung eintritt

- die Valproat-Therapie mindestens einmal jährlich neu zu bewerten und bei Mädchen, bei denen die Regelblutung eingetreten ist, alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen
- Anstrengungen zu unternehmen, um die Mädchen auf eine alternative Behandlung umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.
- Valproat darf bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nur dann eingesetzt werden, wenn die Bedingungen des Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms (wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben) erfüllt sind.
- Die Notwendigkeit, den Patienten/Betreuern die Risiken von Valproat und die erforderlichen Maßnahmen (in Übereinstimmung mit dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramm) zur Minimierung dieser Risiken für alle Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, deutlich zu erklären und sicherzustellen, dass die Informationen gut verstanden werden.
- Die Notwendigkeit der Verwendung und Dokumentation des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoauflärung bei der Einleitung und bei jeder jährlichen Überprüfung der Valproat-Behandlung durch einen Spezialisten.
- Die Notwendigkeit, allen **Mädchen und** Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen.
- Hinweise zu Verhütungsmethoden (in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur Empfängnisverhütung).
- Empfehlungen zur Umstellung oder zum Absetzen von Valproat.
- Empfehlungen zur Schwangerschaftsplanung.
- Empfehlungen für den Fall, dass Valproat die einzige geeignete Behandlung für eine Patientin ist, die schwanger ist (oder es werden möchte).
- {Auf nationaler Ebene zu vereinbaren:}
<Ein Link zu einer speziellen Website, der die Patienten darauf hinweist, wo zusätzliche Online-Informationen über die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter zu finden sind.>

Kerninformationen, die für die Rolle der verschiedenen HCPs im Leitfaden für Angehörige von Heilberufen aufzunehmen sind

- a. Valproat sollte von einem Spezialisten eingeleitet werden
- b. Der Leitfaden für Patienten sollte den Patienten vom verschreibenden Arzt ausgehändigt werden
- c. Das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung sollte vom Spezialisten zu Beginn der Valproat-Behandlung und bei der jährlichen Überprüfung der Behandlung verwendet werden
- d. Die Patientenkarte sollte von den Apothekern zur Verfügung gestellt werden
- e. Optional für Länder, in denen Valproat in Apotheken unverpackt vorliegen kann: Vermeiden Sie das Auspacken von Valproat und legen Sie in den Fällen, in denen sich dies nicht vermeiden lässt, immer eine Kopie der Packungsbeilage, der Patientenkarte und des Umkartons vor, falls vorhanden.

Die zusätzlichen Einzelheiten bezüglich der Rolle der HCPs (einschließlich aller relevanten HCPs wie Allgemeinmediziner, Gynäkologen, Kinderärzte, Hebammen, Apotheker usw.) bei der Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und des Schulungsmaterials sollten auf nationaler Ebene unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Gesundheitssystemen der einzelnen Mitgliedstaaten bewertet werden.

Jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung (ARAF)

Das ARAF sollte zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Überprüfung der Behandlung durch einen Spezialisten verwendet und dokumentiert werden. Die mit dem 2018 abgeschlossenen Artikel 31-Referral verabschiedete Kernfassung bleibt gültig.

Patientenkarte

Die Patientenkarte ist mit dem Umkarton verbunden und dient als Gedächtnisstütze für das Gespräch zwischen Apotheker und Patient zum Zeitpunkt der Produktabgabe. Die mit dem 2018 abgeschlossenen Artikel 31-Referral verabschiedete Kernfassung bleibt gültig.

- Der/die Zulassungsinhaber sollten überarbeitete Versionen des Leitfadens für Angehörige von Heilberufen und des Leitfadens für Patienten und Versionen des nicht überarbeiteten ARAF in jedem EU-Mitgliedstaat in Absprache mit der NCA verteilen. Es wird auch empfohlen, diesen Materialien ein Anschreiben beizufügen, um den Grund für die Verteilung dieser überarbeiteten Materialien hervorzuheben.
- Um den Zugang zu und das Bewusstsein für die zusätzlichen RMM und das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Valproat und verwandte Wirkstoffe zu fördern, sollte(n) der/die Zulassungsinhaber in jedem EU-Mitgliedstaat einen einfachen Zugang zu digitalen/elektronischen Versionen der Schulungsmaterialien in der jeweiligen Landessprache sicherstellen, und zwar mit oder ohne QR-Code auf der Verpackung und/oder in der Packungsbeilage, d. h. über die Online-Suche auf vertrauenswürdigen Webseiten, die von Patienten auf der Suche nach Informationen über Arzneimittel genutzt werden.

Risikomanagement-Plan

Darüber hinaus sollte(n) der/die Zulassungsinhaber nach Abschluss dieses PASS-Verfahrens einen aktualisierten Risikomanagementplan (RMP) vorlegen, um folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Eine qualitative Studie sollte in den RMP als Kategorie 3 Studie aufgenommen werden, um Folgendes zu untersuchen
 - Hindernisse und Gründe, warum bestimmte Maßnahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms in der klinischen Praxis nicht immer befolgt werden;
 - die bevorzugte Art und Weise, wie Angehörige von Heilberufen und Patienten Informationen über das Schwangerschaftsverhütungsprogramm erhalten möchten.

Diese RMP-Aktualisierung sollte dementsprechend in einem separaten Verfahren vorgenommen werden.