

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der nicht-interventionellen beauftragten Sicherheitsstudie (PASS) für das/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Valproat enthält/enthalten und Gegenstand des PASS-Abschlussberichts ist/sind, wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Nach der Prüfung der Ergebnisse des Abschlussberichtes der nicht-interventionellen Sicherheitsstudie (PASS), die den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen valproathaltiger Arzneimittel in der europäischen Union im Rahmen des im Jahr 2018 abgeschlossenen Artikel 31-Referral für Arzneimittel beauftragt wurde, unter Berücksichtigung präklinischer Daten, Literaturdaten, dem Input externer Interessensvertreter (einschließlich Patientenvertreter und Organisationen von Heilberufen) und klinischer Experten, die an der Sitzung des wissenschaftlichen Beirats (*scientific advisory group*, SAG) Neurologie teilgenommen haben, kam der PRAC, wie in der Plenarsitzung vom 8.-11. Januar 2024 beschlossen, zu dem Schluss, dass:

Die Ergebnisse der populationsbasierten, retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung von Datenbanken aus Dänemark (DK), Schweden (SE) und Norwegen (NO) zur Beurteilung der väterlichen Exposition gegenüber Valproat und des Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen, einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen, sowie angeborenen Fehlbildungen bei den Nachkommen deuteten auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen, hin. Es bestand jedoch kein Unterschied hinsichtlich des Risikos angeborener Fehlbildungen bei Kindern, deren Väter Valproat eingenommen hatten, im Vergleich zu Kindern, deren Väter Lamotrigin oder Levetiracetam eingenommen hatten. In den Daten aus NO, SE und DK zeigte sich, wenn auch in den drei einzelnen Ländern nicht signifikant, ein Trend für ein erhöhtes Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen) und die kombinierten Daten dieser drei Länder zeigten ein grenzwertig statistisch signifikant erhöhtes Risiko. Unter Berücksichtigung der Limitationen, einschließlich einer möglichen Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen, zusammen mit (begrenzten) Informationen aus anderen Quellen und der Beteiligung externer Interessensvertreter und klinischer Experten, wurde das Risiko durch den PRAC jedoch als potenziell erachtet (d. h. die Kausalität ist nicht erwiesen).

Angesichts der Schwere neurologischer Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen) und deren lebenslanger Auswirkungen auf Kinder und Familien gelangte der PRAC außerdem zum Schluss, dass die Studienergebnisse, einschließlich ihrer Unsicherheiten, den Patienten und den Angehörigen der Heilberufe mitgeteilt werden sollten und bestätigte, dass die derzeit verfügbaren Daten ausreichen, um die Anwendung risikoadäquater Vorsichtsmaßnahmen zu rechtfertigen, auch angesichts des bestätigten und höheren Risikos für Kinder nach *in-utero*-Exposition gegenüber Valproat. Die Beiträge von klinischen Experten und Interessensvertretern unterstützte auch die Schlussfolgerung des PRAC hinsichtlich der Forderung an die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die Unsicherheit dieses potenziellen Risikos in (neuen) zusätzlichen Analysen (einschließlich Subgruppenanalyse und Stratifizierung) im Rahmen einer neuen PASS der Kategorie 1 mit geeigneten Meilensteinen zu adressieren.

Angesichts aller oben genannten Punkte empfahl der PRAC im Hinblick auf männliche Patienten, die **Produktinformation** von Arzneimitteln, die Valproat enthalten, zu **aktualisieren**, um Folgendes aufzunehmen:

- Es wird empfohlen, dass die Anwendung von Valproat von einem in der Behandlung von Epilepsie <oder> bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird. Spezialisten sind in der Regel am besten über die Verschreibungsbedingungen informiert und am besten in der Lage, die Notwendigkeit der Einleitung oder Fortführung einer Behandlung mit

Valproat oder die Notwendigkeit der Umstellung auf ein anderes Medikament im Falle eines Kinderwunsches (erneut) zu beurteilen.

- Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung durch einen Spezialisten, um zu beurteilen, ob Valproat (weiterhin) die geeignetste Behandlung ist sowie um den männlichen Patienten an das potenzielle Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen) durch Valproat zu erinnern, wenn es im Zeitraum der Zeugung angewendet wird und darüber zu sprechen, ob der männliche Patient ein Kind zeugen möchte. Die Notwendigkeit und Häufigkeit einer solchen Überprüfung kann vom Patienten und Arzt unter Berücksichtigung des Bedarfs des Patienten und der individuellen Umstände festgelegt werden.
- Informationen über das potenzielle Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen von Vätern, die während des Zeitraums der Zeugung Valproat anwenden, einschließlich der Empfehlung für verschreibende Ärzte, Patienten über das potenzielle Risiko zu informieren, die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei männlichen Patienten, die Valproat anwenden (und deren Partnerin), zu besprechen, männlichen Patienten zu empfehlen, ihren Spezialisten aufzusuchen, wenn sie beabsichtigen, ein Kind zu zeugen und bevor sie die Empfängnisverhütung abbrechen, und die Möglichkeit von Behandlungsalternativen in Betracht zu ziehen, wenn die männlichen Patienten, die Valproat anwenden, ein Kind zeugen möchten. Männlichen Patienten sollte außerdem geraten werden, während der Behandlung mit Valproat und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchzuführen.
- Für Angehörige der Heilberufe und Patienten werden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt. Männlichen Patienten, die Valproat anwenden, sollte ein Leitfaden für Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Der PRAC empfiehlt außerdem die folgenden **zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen**:

- Aktualisierung des bestehenden Leitfadens für Angehörige der Heilberufe mit einem dedizierten Abschnitt für männliche Patienten, um Angehörige der Heilberufe über das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen) nach väterlicher Valproat-Exposition und über die Hinweise für männliche Patienten und deren Partnerinnen zu informieren. Der Ausschuss stimmt einer aktualisierten englischen Kernversion des Leitfadens für Angehörige der Heilberufe zu, um die aktuelle Version zu ergänzen, die sich auf das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter konzentriert.
- Aktualisierung der Valproat-Patientenkarte mit Informationen zum potenziellen Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach väterlicher Valproat-Exposition. Diese an der Faltschachtel beigefügte Karte stellt eine Verteilung der Information an alle Patienten bei jeder Abgabe von Valproat sicher. Darüber hinaus erleichtert es Apothekern, Patienten an die mit dem Produkt verbundenen Risiken zu erinnern, ohne selbst Materialien verteilen zu müssen.
- Ein neuer, spezieller Leitfaden für männliche Patienten zur Information und Erleichterung einer Diskussion der Risiken. Da die bestehende Patientenkarte nur begrenzte Informationen enthalten konnte, hielt der PRAC es für entscheidend, dass die Patienten gut über das potenzielle Risiko für die Nachkommen informiert sind, wenn Valproat um den Zeitpunkt der Zeugung herum angewendet wird, und dass sie darüber beraten werden, wie dieses Risiko zu minimieren ist. Der Leitfaden für Patienten sollte die verfügbare Evidenz und Unsicherheiten hinsichtlich des Risikos erläutern und Hinweise zur Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten erläutern. Da sich die Kernbotschaften in diesem Schulungsmaterial für männliche

Patienten von den Kernbotschaften des Materials für Frauen unterscheiden, wurde ein separater Leitfaden für männliche Patienten vom PRAC als notwendig erachtet.

Der PRAC empfahl die Verteilung eines **Rote-Hand-Briefes**, um Angehörige der Heilberufe über das potenzielle Risiko von Valproat bei männlichen Patienten zu informieren, ebenso über die Notwendigkeit, aktuelle männliche Anwender von Valproat über das potenzielle Risiko aufzuklären und eine Überprüfung der Behandlung bei diesen männlichen Patienten in Betracht zu ziehen, sowie über die vorgeschlagenen Empfehlungen und Aktualisierungen der Produktinformationen zu informieren.

Alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss des Verfahrens EMEA-H-N-PSR-J-0043 einen aktualisierten RMP einreichen, aus dem hervorgeht, dass die PASS zur väterlichen Exposition abgeschlossen wurde und dass die Ergebnisse dieser Studie und alle vom PRAC im derzeitigen Verfahren beschlossenen routinemäßigen und zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen entsprechend wiederspiegelt werden. Die neue Kategorie 1 PASS soll, wie oben empfohlen, in den RMP aufgenommen werden.

Weitere Maßnahmen für die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen:

- Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden nachdrücklich ermutigt, die Ergebnisse dieser PASS in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift zu veröffentlichen: Die Weitergabe der Studienergebnisse wäre für die zukünftige Forschung hilfreich und relevant.
- In Bezug auf die zusätzlichen Analysen sollte innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss des derzeitigen Verfahrens ein Studienprotokoll zur Prüfung und Genehmigung durch den PRAC vorgelegt werden. Die zusätzlichen Analysen sollten als Teil einer neuen PASS der Kategorie 1 durchgeführt werden, in dem die im PRAC-Bewertungsbericht aufgeführten Fragen behandelt werden:

Weitere Maßnahmen für die zuständigen nationalen Behörden:

Um das Bewusstsein in der klinischen Praxis zu erhöhen, könnten die zuständigen nationalen Behörden zusätzliche Mittel (einschließlich relevanter Fachzeitschriften) und gezielte Maßnahmen auf nationaler Ebene in Betracht ziehen, um die Verbreitung von Informationen über das potenzielle Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die mit Valproat behandelt werden, sowie die Empfehlungen für Angehörige von Heilberufen und Patienten zu fördern.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studie für das Arzneimittel/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Valproat enthält/enhalten und Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts ist/sind, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der obengenannten Arzneimittel(s), vorbehaltlich der oben vorgeschlagenen Änderungen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, geändert werden soll(en).

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)

Die folgenden Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Valproat enthalten, werden empfohlen, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.6, und in der Packungsbeilage Abschnitte 2 und 3 (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

[...]

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

[...]

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit <Arzneimittel> muss von einem in der Therapie von Epilepsie <oder> 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-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nutzen und Risiko sollten bei regelmäßigen Überprüfungen der Behandlung sorgfältig abgewogen werden.

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).

Männer

Es wird empfohlen, dass <Arzneimittel> von einem in der Behandlung von Epilepsie <oder> bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Patienten mit Niereninsuffizienz

[...]

Art der Anwendung

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

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

<Arzneimittel> 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 <und 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 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 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 oder bipolaren Störungen <oder Migräne> erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
- 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 Fehlbildungen 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 daransetzen, 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 Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barriermethode, 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.

Östrogenhaltige Mittel

Die gleichzeitige Anwendung mit östrogenhaltigen Mitteln, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen (siehe Abschnitt 4.5). Der verordnende Arzt sollte zu Beginn bzw. beim Beenden der Anwendung von östrogenhaltigen Mitteln das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle bzw. Kontrolle der Stimmungslage) überwachen. Auf der anderen Seite kommt es durch Valproat nicht zu einer verminderten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva.

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 Risikoaufklärung 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 darangesetzt 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 <und> <Migräne> muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen <und> <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 abzubrechen 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 Risikoaufklärung ist vom Spezialisten zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat zu verwenden.

Anwendung bei männlichen Patienten

Eine retrospektive Beobachtungsstudie weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren (siehe Abschnitt 4.6) und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen. Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie <oder> bipolarer Störung <oder> <Migräne> erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Es stehen Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und männliche Patienten zur Verfügung. Männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte ein Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden.

[...]

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

[...]

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung durch eine Exposition im Mutterleib

Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft

Bei Frauen ist Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln häufig mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen sowohl im Rahmen einer Valproat-Monotherapie als auch in einer Kombinationstherapie, verglichen mit der nicht exponierten Bevölkerung.

Bei Tieren: Teratogene Effekte wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Angeborene Fehlbildungen durch eine Exposition im Mutterleib

[...]

Neurologische Entwicklungsstörungen durch eine Exposition im Mutterleib

[...]

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant

[...]

Schwangere

[...]

Risiken für Neugeborene
[...]

Männer und das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden, mit einer gepoolten adjustierten Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 %-Konfidenzintervall: 1,09-2,07). Das adjustierte kumulative Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen lag zwischen 4,0 % und 5,6 % in der Valproat-Monotherapie-Gruppe gegenüber 2,3 % und 3,2 % in der kombinierten Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe. Die Studie war nicht groß genug, um Zusammenhänge mit spezifischen Subtypen neurologischer Entwicklungsstörungen zu untersuchen und zu den Limitationen der Studie gehörten eine mögliche Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Kindern in der Valproat-Gruppe lag zwischen 5,0 und 9,2 Jahren im Vergleich zu 4,8 und 6,6 Jahren bei Kindern in der Lamotrigin/Levetiracetam-Gruppe. Insgesamt ist ein erhöhtes Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung angewendet haben, möglich, jedoch kann ein kausaler Zusammenhang mit Valproat, nicht als belegt angesehen werden. Außerdem wurde in der Studie das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat mehr als drei Monate vor der Zeugung abgesetzt hatten, nicht untersucht (d. h. es wird eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition ermöglicht).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von <Epilepsie> <bipolarer Störung> <Migräne> erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Stillzeit
[...]

Fertilität
[...]

Packungsbeilage

[...]

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung von X beachten?

[...]

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wichtige Hinweise für Frauen

Bipolare Störungen <und> <Migräne>

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie <Arzneimittel>nicht zur Behandlung von bipolaren Störungen <und> <Migräne> anwenden

- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie <Arzneimittel> nicht zur Behandlung von bipolaren Störungen <und> <Migräne> einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Arzneimittel> eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Arzneimittel> eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von <Arzneimittel> 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, einschließlich der Anwendung von Valproat in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie.
- Das Arzneimittel kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und nach der Geburt die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes während des Wachstums beeinträchtigen.
- Zu den am häufigsten gemeldeten Geburtsfehlern zählen Spina bifida (bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht normal ausgebildet sind), Gesichts- und Schädeldeformationen, Fehlbildungen des Herzens, der Nieren, der Harnwege, der Sexualorgane, Gliedmaßendefekte sowie mehrere damit verbundene Fehlbildungen, die mehrere Organe und Körperteile betreffen. Geburtsfehler können zu Behinderungen führen, die schwerwiegend sein können.
- Über Hörprobleme oder Taubheit wurde bei Kindern berichtet, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.
- Bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, wurden Fehlbildungen der Augen in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen festgestellt. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.
- 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 11 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. Es gibt einige Belege dafür, dass Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.
- 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.
- Einige empfängnisverhütende Hormonpräparate („Pille“, die Östrogene enthält) können Ihren Valproatspiegel im Blut erniedrigen. Bitte klären Sie mit Ihrem Arzt, welche Methode zur Empfängnisverhütung für Sie am geeignetsten ist.
- 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 <ARZNEIMITTEL>**
- **ICH NEHME <ARZNEIMITTEL> EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN**
- **ICH NEHME <ARZNEIMITTEL> EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN**
- **ICH BIN SCHWANGER UND NEHME <ARZNEIMITTEL>**

ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT <Arzneimittel>

Wenn Ihnen <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> müssen Sie mithilfe eines Schwangerschaftstests eine Schwangerschaft ausschließen, wobei Ihr Arzt dieses Ergebnis bestätigen muss.
- Während der gesamten Behandlung mit <Arzneimittel> 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 oder 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 <Arzneimittel> EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN

Wenn Sie die Behandlung mit <Arzneimittel> fortsetzen und nicht beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> 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 oder 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 <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> 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 <Migräne> oder Epilepsie 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 <Arzneimittel> verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Behandlung mit <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Setzen Sie Ihre Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) nicht ab, 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 <Arzneimittel> beenden.
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH BIN SCHWANGER UND NEHME <Arzneimittel> EIN

Sie dürfen die Einnahme von <Arzneimittel> 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 oder Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser alternative Behandlungsoptionen prüfen kann.

Für den Ausnahmefall, dass <Arzneimittel> 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 <Arzneimittel> 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 oder bipolaren Störungen <oder Migräne> spezialisiert ist, damit dieser die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen prüfen kann.

- Sie müssen über die Risiken von <Arzneimittel> während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der Teratogenität (Geburtsfehler) und körperlicher und geistiger Entwicklungsstörungen bei Kindern.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur pränatalen Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Fehlbildungen erkannt werden können.

[Dieser nachfolgende Satz sollte an die nationalen Anforderungen angepasst werden]
Lesen Sie sich bitte unbedingt den Leitfaden für Patienten durch, den Sie von Ihrem Arzt erhalten werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung besprechen und Sie bitten, es zu unterschreiben, und es dann behalten. Von Ihrem Apotheker werden Sie zudem eine Patientenkarte erhalten, die Sie an die Risiken bei Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft erinnert.

<Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> um Rat.>

Wichtige Hinweise für männliche Patienten

Mögliche Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung eines Kindes

Eine Studie deutet auf ein mögliches Risiko für motorische und geistige Entwicklungsstörungen (Probleme in der frühkindlichen Entwicklung) bei Kindern von Vätern hin, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. In dieser Studie hatten etwa 5 von 100 Kindern von Vätern, die mit Valproat behandelt wurden, solche Störungen, im Vergleich zu etwa 3 von 100 Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam (andere Arzneimittel, die zur Behandlung Ihrer Erkrankung angewendet werden können) behandelt wurden. Das Risiko für Kinder, deren Väter die Behandlung mit Valproat drei Monate (die Zeit, die für die Bildung neuer Spermien notwendig ist) oder länger vor der Zeugung abgesetzt haben, ist nicht bekannt. Da die Studie Limitationen aufweist, ist nicht völlig klar, ob das erhöhte Risiko für motorische und geistige Entwicklungsstörungen, das in dieser Studie festgestellt wurde, durch Valproat verursacht wird. Die Studie war nicht groß genug, um zu zeigen, für welche bestimmte Art von motorischen und geistigen Entwicklungsstörungen bei Kindern möglicherweise ein erhöhtes Risiko besteht.

Als Vorsichtsmaßnahme wird Ihr Arzt mit Ihnen Folgendes besprechen:

- **Das mögliche Risiko bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden.**
- **Die Notwendigkeit, dass Sie und Ihre Partnerin während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Absetzen von Valproat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.**
- **Die Notwendigkeit, Ihren Arzt aufzusuchen, sobald Sie beabsichtigen, ein Kind zu zeugen, und bevor Sie die Empfängnisverhütung beenden.**
- **Die Möglichkeit anderer Medikamente, die zur Behandlung Ihrer Erkrankung eingesetzt werden können, abhängig von Ihrer individuellen Situation.**

Sie dürfen während der Behandlung mit Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valproat keine Samenspende durchführen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen.

Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, während Sie in den drei Monaten vor der Empfängnis Valproat eingenommen haben, und Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Wenn Sie Ihre Behandlung abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern.

Sie sollten regelmäßig einen Termin mit Ihrem verschreibenden Arzt vereinbaren.

Bei diesem Besuch wird Ihr Arzt mit Ihnen die Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat und die Möglichkeit anderer Arzneimittel, die zur Behandlung Ihrer Erkrankung angewendet werden können, abhängig von Ihrer individuellen Situation, besprechen.

Lesen Sie sich bitte unbedingt den Leitfaden für Patienten durch, den Sie von Ihrem Arzt erhalten werden. Von Ihrem Apotheker werden Sie zudem eine Patientenkarte erhalten, die Sie an die Risiken bei Anwendung von Valproat erinnern soll.

3. Wie ist <Arzneimittel> einzunehmen

[...]

Weibliche Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter

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

Männliche Patienten

Es wird empfohlen, dass <Arzneimittel> von einem Arzt eingeleitet und überwacht wird, der auf die Behandlung von Epilepsie <oder> bipolaren Störungen <oder Migräne> spezialisiert ist - siehe Abschnitt 2. „Wichtige Hinweise für männliche Patienten“.

Anhang III

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel(s) mit Valproat und verwandten Substanzen

Der/die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen soll/sollen folgende Bedingungen innerhalb des genannten Zeitrahmens erfüllen:

<p>Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit Valproat und verwandten Stoffen müssen eine neue nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung durchführen, um die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen bereitzustellen, die im Rahmen der Bewertung der Ergebnisse der Studie EUPAS34201 gefordert wurden, um weiter den Zusammenhang zwischen der Exposition des Vaters gegenüber Valproat und dem Risiko angeborener Anomalien und neurologischer Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) bei den Nachkommen zu untersuchen.</p> <p>Einreichung des Protokolls beim PRAC in Übereinstimmung mit Artikel 107n (1) der Richtlinie 2001/83/EG:</p> <p>Einreichung des Abschlussberichts beim PRAC:</p>	<p>Innerhalb von 6 Monaten nach CMDh Position / Kommissionsentscheidung.</p> <p>Innerhalb von 1 Jahr nach Bestätigung des Studienprotokolls.</p>
<p>Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit Valproat und verwandten Stoffen müssen Schulungsmaterialien gemäß den vereinbarten Kernbotschaften entwickeln und einreichen. Diese Materialien sollen sicherstellen, dass die verschreibenden Ärzte informiert sind und die Patienten das potenzielle Risiko verstehen, das mit der Exposition des Vaters gegenüber Valproat verbunden ist.</p> <p>Diese sollten bei den zuständigen nationalen Behörden eingereicht werden:</p>	<p>Innerhalb von 3 Monaten nach CMDh Position / Kommissionsentscheidung.</p>
<p>Alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten ihren RMP aktualisieren und über ein geeignetes Verfahren den zuständigen nationalen Behörden vorlegen.</p> <p>Der RMP sollte Folgendes abbilden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, als wichtiges potenzielles Risiko - Dass die PASS Paternal Kategorie 1 abgeschlossen ist - Die neue Studie der Kategorie 1 zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition des Vaters gegenüber Valproat und dem Risiko angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) bei den Nachkommen. 	<p>Innerhalb von 3 Monaten nach CMDh Position / Kommissionsentscheidung.</p>

<ul style="list-style-type: none">- Die zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei männlichen Patienten:<ul style="list-style-type: none">○ Leitfaden für männliche Patienten○ Aktualisierte Kernversion des Leitfadens für Angehörige der Heilberufe○ Aktualisierte Kernversion der Patientenkarte	
--	--

Annex IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. März 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Mai 2024