

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 8. März 2017 leitete Frankreich ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der Bedenken im Hinblick auf die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Substanzen enthalten, zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll(en).

Der PRAC verabschiedete am 8. Februar 2018 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

### Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Im Rahmen der Konsultationen, die der PRAC in diesem Verfahren durchgeführt hat, sind zusätzlich zu der allseits bekannten und dokumentierten Schädigung des Fötus bei einer In-utero-Exposition einige weitere Bedenken aufgekommen. Es wurden die möglichen Auswirkungen einer Anwendung von Valproat durch den Vater, die möglichen Auswirkungen auf die Nachkommen in dritter Generation und die potenziellen Wirkungen auf die Mitochondrien (mitochondriale Toxizität) besprochen.

Im Hinblick auf die Exposition über die Samenflüssigkeit wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) für Valproat bei einer Frau nach vaginaler Exposition gegenüber Valproat über Samenflüssigkeit eines mit Valproat behandelten Mannes geschätzt. Dadurch wurde ein Wert ermittelt, der über 25 000-mal geringer war als die AUC bei einer auf oralem Verabreichungsweg mit einer gleichwertigen Dosis (orale Einzeldosis von 500 mg) behandelten Frau. Dies lässt den Schluss zu, dass es extrem unwahrscheinlich ist, dass Valproat bei Anwendung durch einen männlichen Patienten auf diesem Wege Nebenwirkungen beim Embryo/Fötus verursacht. Der PRAC forderte die Durchführung einer retrospektiven Beobachtungsstudie an, um dieses theoretische Risiko weiter zu charakterisieren.

Genetische Veränderungen lassen sich in Genmutationen und Chromosomenaberrationen unterteilen. Es scheint theoretisch möglich, dass Genmutationen in Samenzellen auf die Nachkommen übertragen werden können. Tests auf Genmutationen fielen jedoch negativ aus. Daher ist dieser Übertragungsweg bei Valproat unwahrscheinlich. Der PRAC empfiehlt daher die Durchführung anderer Tests (z. B. *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test), um diese Hypothese weiter zu untersuchen. Mehrere Tests auf Chromosomenschäden fielen positiv aus. Es wird davon ausgegangen, dass schwere Chromosomenschäden zum Tod von Samenzellen/zu verminderter Fruchtbarkeit führen, und nicht zur Übertragung von Mutationen auf die Nachkommen. Es ist nicht bekannt, ob leichte Chromosomenschäden möglicherweise auf die Nachkommen übertragen werden. Diesbezüglich wird vom PRAC eine weitere Untersuchung empfohlen.

Der epigenetische Mechanismus bezieht sich auf die Möglichkeit, dass sich Veränderungen der Genexpression in den Gameten auf die Genexpression im Embryo übertragen (zum Beispiel durch Veränderungen der DNA-Methylierung). Dies ist theoretisch durch Veränderungen der Genexpression in Samenzellen von erwachsenen Männern oder durch Veränderungen der sich entwickelnden Keimzellen im Embryo möglich. In einem Experiment wurde gezeigt, dass eine Veränderung der Genexpression (ein Gen) in männlichen Mäusen nach einer Exposition gegenüber einem Histondeacetylase(HDAC)-Inhibitor (nicht Valproat) auch bei den Nachkommen dieser Mäuse zu beobachten war (Jia et al, 2015)<sup>1</sup>; ein derartiger Mechanismus ist daher grundsätzlich möglich.

<sup>1</sup> Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

In einem generationenübergreifenden Experiment an Mäusen wurde gezeigt, dass die Gabe von Valproat während der Trächtigkeit (Tag 10) bis zu den Nachkommen in dritter Generation zu Autismus-ähnlichen Symptomen führte und die Expression mehrerer Proteine in den Gehirnen erhöhte. Im Hinblick auf teratogene Wirkungen konnte dies nicht gezeigt werden, da Fehlbildungen bei den Nachkommen der ersten Generation nicht bei den Nachkommen der zweiten und dritten Generation beobachtet wurden (Choi et al, 2016)<sup>2</sup>. Wenngleich es mehrere Einschränkungen gibt, legt die Studie nahe, dass eine gewisse generationenübergreifende Wirkung vorhanden war. Der PRAC stimmt zu, dass weitere Forschung notwendig ist, um zu bewerten, ob Valproat tatsächlich zu generationenübergreifenden Veränderungen der Genexpression bei den Nachkommen führt, und welche Arten von Wirkungen sich daraus ergeben.

Darüber hinaus wurden in einer Literaturübersicht über die Auswirkungen auf die Mitochondrien bekannte Nebenwirkungen wie Lebertoxizität, Reye-ähnliches Syndrom, Pankreatitis und Immunschwäche (Leukopenie) beschrieben. Es gibt keine eindeutigen Hinweise darauf, dass die durch Valproat verursachte mitochondriale Dysfunktion mit der Entwicklung von Autismus verbunden ist. Der PRAC ist der Ansicht, dass die derzeit verfügbaren Daten keine weiteren Untersuchungen über den möglichen Zusammenhang zwischen mitochondrialer Dysfunktion und Autismus rechtfertigen.

In der vorangegangenen europäischen Überprüfung (2014)<sup>3</sup> wurden mehrere Aufklärungs- und Schulungsmaßnahmen für Patienten und Angehörige der Heilberufe empfohlen. Wie aus den in diesem Verfahren überprüften Daten hervorgeht, erreichten die Aufklärungs- und Schulungsmaßnahmen die Zielgruppe jedoch nicht in zufriedenstellendem Umfang, um einen signifikanten Einfluss auf die Verschreibungen zu haben.

Anwendungsdaten aus der laufenden gemeinsamen Studie zur Arzneimittelanwendung sowie andere Daten (Umfragen, nationale Erhebungen, anekdotische Evidenz usw.), die in dem aktuellen Befassungsverfahren ausgewertet wurden, deuten darauf hin, dass Valproat nach wie vor in verschiedenen Mitgliedstaaten von einem beträchtlichen Teil der Frauen im gebärfähigen Alter sowohl gegen Epilepsie als auch gegen bipolare Störungen angewendet wird.

Auf Ersuchen des PRAC wurde eine umfassende Konsultation durchgeführt, um die neuesten wissenschaftlichen und klinischen Erkenntnisse zu sammeln, wobei zwei wissenschaftliche Gruppen (Neurologie und Psychiatrie) konsultiert wurden, und um Informationen von Angehörigen der Heilberufe, von Patientinnen selbst sowie deren Familien und von Patientenorganisationen (öffentliche Anhörung, Treffen der Interessenvertreter) zu sammeln, die sich für eine bessere Beschreibung des und eine Sensibilisierung für das Risiko einer Schädigung des Fötus bei der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft einsetzen. Aus diesen Konsultationen ging hervor, dass sich die Spezialisten der erörterten Risiken bewusst sind, aber die Informationen die Patienten nicht rechtzeitig und auf wirksame Weise erreichen.

Neben den Maßnahmen zur Sensibilisierung für die Risiken von Valproat führten die verschiedenen Expertenkonsultationen zu klaren Empfehlungen hinsichtlich der Beschränkung der Anwendung von Valproat. Aus ihnen gingen auch Erfahrungen aus der klinischen Praxis zur Behandlung von Frauen hervor, die schwanger werden wollen oder schwanger sind. Insbesondere wurden Erfahrungen von Angehörigen der Heilberufe bezüglich des Absetzens von Valproat oder der Umstellung auf eine andere Behandlung gesammelt. Um zusätzliche belastbare Informationen über die Umstellung und das Absetzen von Valproat zu erhalten, bat der PRAC um die Durchführung einer

---

<sup>2</sup> Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep*. 2016 Nov 7;6:36250

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

Beobachtungsstudie, um die bewährten Praktiken für die Umstellung von Valproat in der klinischen Praxis zu ermitteln und zu bewerten.

In Bezug auf die Schwangerschafts-/Familienplanung bei Epilepsie betonte der PRAC auch, dass ein Spezialist mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie die Valproattherapie neu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen muss. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Empfängnisverhütung auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen. Wenn keine Umstellung möglich ist, sollte die Frau weitere Beratung bezüglich der Valproatrisiken für das ungeborene Kind erhalten, um ihre sachkundige Entscheidungsfindung bezüglich der Familienplanung zu unterstützen.

In Anbetracht der obigen Ausführungen empfahl der PRAC Änderungen an den Produktinformationen, insbesondere um eine Gegenanzeige für die Anwendung des Arzneimittels bei Frauen im gebärfähigen Alter aufzunehmen, die die Bedingungen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms nicht erfüllen, sowie die Kommunikation an Angehörige der Heilberufe mittels einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC). Ein Programm zur Schwangerschaftsverhütung wird entsprechend durchgeführt, um eine Valproatexposition während der Schwangerschaft zu verhindern, da mit der Anwendung ein erhebliches Risiko einer lebenslangen Schädigung verbunden ist. Aufklärungsmaßnahmen sind notwendig, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe und Patienten über die mit Valproat verbundenen Risiken bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter sowie über die erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung des Risikos bei einer Valproatexposition in der Schwangerschaft informiert werden. Der PRAC weist erneut darauf hin, dass in jedem Mitgliedstaat gegebenenfalls eine einzige Version des Aufklärungsmaterials verbreitet wird. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind angehalten, mit den zuständigen nationalen Behörden zusammenzuarbeiten und Kontakt aufzunehmen, um die Verbreitung des vereinbarten Aufklärungsmaterials zu erleichtern.

Der PRAC empfahl die Verbesserung eines Leitfadens für Angehörige der Heilberufe, um sicherzustellen, dass Personen, die Valproat verordnen, über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei weiblichen Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren informiert sind, und forderte, dass die Patienten über diese Risiken ebenfalls angemessen informiert werden. Der Leitfaden sollte das Programm zur Schwangerschaftsverhütung und die Bedingungen, die vor Beginn der Behandlung mit Valproat erfüllt sein müssen, erläutern. Es sollten mindestens eine jährliche Neubewertung der Notwendigkeit einer Valproattherapie und die Erwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten bei weiblichen Kindern, bei denen die erste Menstruation stattgefunden hat, und Frauen im gebärfähigen Alter einbezogen werden. Darüber hinaus sollte der Leitfaden die Verordner mit den wichtigsten Maßnahmen vertraut machen, um die mit der Anwendung von Valproat bei exponierten Mädchen und Frauen verbundenen Risiken durch die Verwendung des Patientenleitfadens und des Formulars zur Risikoerkennung zu verringern. Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe sollte die Empfehlung enthalten, die Eltern von jungen Mädchen, die Valproat anwenden, über die Notwendigkeit zu informieren, ihren Facharzt zu kontaktieren, sobald bei ihrer Tochter die erste Menstruation aufgetreten ist, sowie ferner Informationen über die Notwendigkeit einer Umstellung bei der Schwangerschaftsplanung und über die Notwendigkeit, das Risikoerkennungsformular und den Patientenausweis mindestens einmal jährlich durchzugehen.

Der PRAC empfahl, einen Patientenausweis in allen Mitgliedstaaten und für alle Patienten, die Valproat erhalten, zur Verfügung zu stellen. Die Informationen auf der Patientenkarte sollten kurze und prägnante Informationen über die Wirksamkeit des Arzneimittels, aber auch über die Schädigung eines ungeborenen Kindes bei einer Einnahme während der Schwangerschaft enthalten. Die Anwendung einer wirksamen Verhütung ohne Unterbrechung während des gesamten Behandlungsverlaufs sollte ebenso einbezogen werden wie eine Erinnerung an eine jährliche

Neubewertung. Ein Hinweis auf die Nicht-Unterbrechung der Behandlung sowie die Notwendigkeit, den Arzt zu kontaktieren, wenn eine Schwangerschaft geplant ist oder vermutet wird, sollten ebenfalls einbezogen werden. Dieser Patientenausweis sollte am Umkarton angebracht werden, um zum Zeitpunkt der Ausgabe des Arzneimittels daran zu erinnern, dass das Gespräch zwischen dem Apotheker und dem Patienten stattfinden sollte.

Der PRAC empfahl, den Patientenleitfaden für weibliche Kinder, Jugendliche und Frauen, denen Valproat verschrieben wird, weiterzuentwickeln und zu verbessern. Der Patientenleitfaden sollte umfassende Informationen über die Risiken für das ungeborene Kind aufgrund der In-utero-Exposition gegenüber Valproat und verwandten Stoffen, die Einzelheiten des Programms zur Schwangerschaftsverhütung zur Vermeidung einer Valproatexposition während der Schwangerschaft und die erforderlichen Maßnahmen im Hinblick auf eine Schwangerschaft oder die Absicht, schwanger zu werden, enthalten. Um angemessene Informationen zur Verfügung zu stellen, sollte er altersgerecht und auf verschiedene Situationen im Leben einer Frau zugeschnitten sein: die erste Verschreibung, Frauen, die eine Valproatbehandlung fortsetzen und nicht versuchen, ein Kind zu bekommen, Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Valproatbehandlung fortsetzen und den Versuch erwägen, ein Kind zu bekommen, schwangere Frauen (ungeplante Schwangerschaft), die eine Valproatbehandlung fortsetzen. Dieser Leitfaden ist dem Patienten auszuhändigen.

Der PRAC überprüfte auch das jährliche Risikoanerkennungsformular, das bei der Einleitung und bei jeder jährlichen Überprüfung der Valproatbehandlung durch einen Facharzt verwendet und dokumentiert werden sollte.

Der PRAC hat unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse sowie der Bereiche, in denen die Informationen begrenzt sind, mehrere Maßnahmen gefordert, um die Risiken weiter zu beschreiben, das Bewusstsein für die Risiken zu erhöhen, die Anwendung einzuschränken und die Wirksamkeit der derzeit vorgeschlagenen Maßnahmen zu messen. Die laufende Studie zur Arzneimittelanwendung sollte angepasst und fortgesetzt werden, um die Wirksamkeit der aktualisierten Maßnahmen zur Risikominimierung einschließlich der Bedingungen des Programms zur Schwangerschaftsverhütung zu bewerten und die Verschreibungsmuster für Valproat weiter zu beschreiben. Es sollten eine Umfrage unter Angehörigen der Heilberufe zur Beurteilung ihres Wissens und Verhaltens in Bezug auf die neuen Produktinformationsbeschränkungen und ob sie die direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) und die Aufklärungsmaterialien erhalten haben, sowie eine weitere Umfrage unter Patienten zur Beurteilung des Erhalts der Aufklärungsmaterialien durchgeführt werden. Zur weiteren Beschreibung des fetalen Antikonvulsiva-Syndroms bei Kindern mit Valproat-in-utero-Exposition im Vergleich zu anderen Antiepileptika sollte eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) durchgeführt werden, bei der Daten vorzugsweise aus bestehenden Registern verwendet werden. Um die Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Exposition des Vaters gegenüber Valproat und dem Risiko von angeborenen Anomalien und Störungen der neurologischen Entwicklung (einschließlich Autismus) bei den Nachkommen zu erweitern, wird eine retrospektive Beobachtungsstudie empfohlen. Darüber hinaus wird eine Beobachtungsstudie durchgeführt, um die bewährten Praktiken für das Absetzen und Umstellen der Valproatbehandlung zu evaluieren und zu ermitteln.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden nachdrücklich aufgefordert, an den geforderten Maßnahmen mitzuarbeiten und gemeinsame Studien durchzuführen.

Zu den Wünschen der Patienten und Familienangehörigen, die konsultiert wurden, gehörte das Anbringen einer visuellen Erinnerung auf der äußeren Verpackung, um die Frauen vor der Schädigung des ungeborenen Kindes zu warnen und ihnen direkt zu raten, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Der PRAC stimmte zu, dass eine solche visuelle Erinnerung auf dem Umkarton wichtig ist, um den Patienten vor dem Risiko zu warnen und anzuhalten, einen Arzt

zu konsultieren, und forderte die Aufnahme einer visuellen Erinnerung auf der äußeren Verpackung. Dies kann neben dem umrahmten Text auch ein Symbol/Piktogramm umfassen, dessen Einzelheiten auf nationaler Ebene angepasst werden müssen.

In Anbetracht der erörterten Sicherheitsfragen und der ganzen Reihe von Bedingungen für die Risikominimierung mit dem Ziel, die Exposition in der Schwangerschaft zu minimieren, müssen alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über einen Risikomanagementplan verfügen.

Die Arzneimittel werden weiterhin in der Liste für die zusätzliche Überwachung aufgeführt.

### **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die mit Valproat verwandte Substanzen enthalten.
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der für Valproat und verwandte Substanzen vorgelegten Daten im Hinblick auf die teratogenen Risiken und die Risiken für die neurologische Entwicklung, die Anwendung in der klinischen Praxis und die Wirksamkeit der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung. Dies beinhaltete die Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereicht wurden, sowie die Ergebnisse der wissenschaftlichen Beratergruppen für Neurologie und Psychiatrie. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC die Ansichten von Patientenorganisationen, Patienten, Familien und Betreuern sowie die Ansichten von Angehörigen der Heilberufe in einer öffentlichen Anhörung und einer speziellen Sitzung.
- Der PRAC bestätigte das bekannte Risiko einer Exposition gegenüber Valproat und verwandten Substanzen im Mutterleib, das mit einem erhöhten Risiko von Entwicklungsstörungen und angeborenen Anomalien bei den Nachkommen einhergeht. Es wurden keine neuen signifikanten Informationen zu diesem Risiko ermittelt.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung nicht ausreichend wirksam waren, um eine unbeabsichtigte In-utero-Exposition gegenüber Valproat und verwandten Substanzen bei allen Indikationen zu verhindern.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Maßnahmen zur Risikominimierung für Arzneimittel, die Valproat oder verwandte Stoffe enthalten, durch Gegenanzeigen bei allen Indikationen (Epilepsie, bipolare Störungen und Migräneprophylaxe) bei Frauen/Mädchen im gebärfähigen Alter verstärkt werden sollten, sofern die Bedingungen des Programms zur Schwangerschaftsverhütung nicht eingehalten werden.
- Der PRAC war der Ansicht, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm berücksichtigen sollte, dass bei der Indikation Epilepsie, wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, ein Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie die Valproattherapie neu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen muss. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Empfängnisverhütung auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen. Wenn keine Umstellung möglich ist, sollte die Frau weitere Beratung bezüglich der Valproatrisiken für das ungeborene Kind erhalten, um ihre sachkundige Entscheidungsfindung bezüglich der Familienplanung zu unterstützen.

- Für den Einsatz während der Schwangerschaft zur Behandlung von Epilepsie kam der PRAC zu dem Schluss, dass diese Arzneimittel nicht angewendet werden dürfen, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlungsmöglichkeit. Zur Behandlung von bipolaren Störungen und zur Migräneprophylaxe dürfen diese Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Darüber hinaus empfahl der PRAC weitere Änderungen an den Produktinformationen, wie z. B. Warn- und Vorsichtshinweise für die Anwendung sowie eine Aktualisierung der Informationen zu den Risiken einer Exposition während der Schwangerschaft, um Angehörige der Heilberufe und Patienten besser zu informieren.
- Der PRAC kam auch zu dem Schluss, dass es notwendig sei, die Aufklärungsmaterialien zu aktualisieren, um Patienten und Angehörige der Heilberufe über die Risiken für das ungeborene Kind bei In-utero-Exposition gegenüber Valproat zu informieren und weitere Maßnahmen zur Risikominimierung wie eine visuelle Erinnerung auf der äußeren Verpackung, einen Patientenausweis und ein Bestätigungsformular umzusetzen, um das Bewusstsein für die Risiken und die Notwendigkeit der Empfängnisverhütung zu erhöhen. Der PRAC empfahl außerdem Studien nach der Zulassung, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten. Es wurden Kernpunkte einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal sowie ein Zeitplan für dessen Verbreitung vereinbart.
- Der PRAC prüfte zudem die verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse über das Risiko von Fehlbildungen und Störungen der neurologischen Entwicklung für Nachkommen nach einer Exposition des Vaters sowie über das Risiko von Fehlbildungen und Störungen der neurologischen Entwicklung für Nachkommen der dritten Generation und vertrat die Auffassung, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, bevor Schlussfolgerungen gezogen werden können. Der PRAC forderte die Durchführung von Studien nach der Zulassung an.

In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Substanzen enthalten, vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung günstig bleibt.

Der Ausschuss empfiehlt daher, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, zu ändern.

## **Stellungnahme der CMDh**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC insgesamt zu.

### ***Detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC***

Die CMDh bestätigt die von einem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Laboratoires Aguettant, Frankreich) erhaltene Korrespondenz zu Arzneimitteln, die injizierbare (intravenöse; i.v.) Valproat-Formulierungen enthalten, in der weiteren Erläuterungen hinsichtlich der Umsetzung der Pharmakovigilanzaktivitäten und vom PRAC angenommenen Maßnahmen zur Risikominimierung für diese i.v. Formulierungen angefordert werden, die für die vorübergehende Behandlung von Epilepsie indiziert sind, wenn keine orale Verabreichung möglich ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bat die CMDh, die Umsetzung des PRAC-Ergebnisses für injizierbare Formen zu klären, indem die für die nicht injizierbaren Produkte und die auch für die injizierbaren Produkte zu berücksichtigenden Routine- und zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten weiter differenziert werden.

Die CMDh stellte daher klar, dass die Änderungen der Produktinformationen und die anderen routinemäßigen Maßnahmen zur Information aller Angehörigen der Heilberufe und Patienten über das Risiko für den Fötus bei Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft auf alle Arzneimittel anwendbar sind, die Valproat und verwandte Stoffe enthalten, unabhängig von der Art der Verabreichung. Darüber hinaus sollte für alle Arzneimittel ein Risikomanagementplan bestehen.

Für die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung hat die CMDh Folgendes klargestellt:

In Bezug auf die visuelle Erinnerung auf der äußeren Verpackung wird es als entscheidend angesehen, die Angehörigen der Heilberufe daran zu erinnern, dass Valproat nicht an Frauen im gebärfähigen Alter, die die Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsplans nicht erfüllen, oder an schwangere Patientinnen verabreicht werden sollte, wodurch eine Erörterung der Risiken von Valproat mit dem Patienten eingeleitet wird. Dies kann besonders wichtig sein, da die Verordner von i.v. Formulierungen von Valproat sich voraussichtlich von den üblichen Verordnern unterscheiden werden, auf die die Umsetzung der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung abzielt. Die visuelle Erinnerung wird als wichtig angesehen und muss auf der äußeren Verpackung jeder Valproat-Formulierung und -Darreichungsform angebracht werden.

Im Hinblick auf die Aufklärungsmaterialien (z. B. Leitfaden für Angehörige der Heilberufe und Patientenleitfaden) werden diese auch für die injizierbaren Formen von Arzneimitteln, die Valproat und verwandte Stoffe enthalten, als relevant angesehen und sollten daher umgesetzt werden. Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe wird den Angehörigen der Heilberufe an die Bedingungen erinnern, die für die Verabreichung von Valproat gelten (z. B. Schwangerschaftsverhütungsplan), die Notwendigkeit, die Risiken mit der Patientin zu besprechen und ihren Schwangerschaftsstatus zu überprüfen. Da die i.v. Valproat-Formulierungen wahrscheinlich von anderen Angehörigen der Heilberufe als den üblichen behandelnden Ärzten verabreicht werden, ist ein Leitfaden für Angehörige der Heilberufe für diese Produkte von entscheidender Bedeutung, weshalb ein solcher Leitfaden für Angehörige der Heilberufe auch den Verordnern von i.v. Formulierungen valproathaltiger Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden wird. Für die weiblichen Patienten kann es Situationen geben, in denen eine Valproatbehandlung mit der i.v. Formulierung (vor der Entlassung bei oraler Verabreichung von Valproat) eingeleitet wird. Eine frühzeitige und vollständige Information über die Risiken von Valproat wird als unerlässlich erachtet.



Was die Verbreitung der direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal betrifft (DHPC), so sind alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angehalten, zusammenzuarbeiten, um in jedem Mitgliedstaat eine einzige Mitteilung vorzubereiten und in Umlauf zu bringen, und alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Arzneimittel vermarkten, die Valproat und verwandte Stoffe enthalten, sind verpflichtet, sich an der Verbreitung der Informationen zu beteiligen, unabhängig von der Art der Verabreichung ihres bzw. ihrer Arzneimittel(s). Die über die direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal vermittelten Informationen über Risiken und die neuen Gegenanzeigen und anderen Maßnahmen zur Risikominimierung gelten für alle Formulierungen.

In Bezug auf den Patientenausweis stellt die CMDh klar, dass die Informationen als Erinnerung für die langfristige Anwendung von Valproat dienen sollen. Da die injizierbaren Formulierungen nur für eine kurze Anwendung indiziert sind, ist der Patientenausweis höchstwahrscheinlich von begrenztem Wert. Zusätzlich ist ein solcher Patientenausweis an der Verpackung von Valproat und Arzneimitteln, die verwandte Stoffe enthalten, anzubringen und dient als zusätzliche Erinnerung während der Ausgabe. Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit i.v. Valproat-Formulierungen eingeleitet und dann auf orale Formen von Valproat-Arzneimitteln umgestellt wird, wird der Patientenausweis zum Zeitpunkt der Ausgabe der oralen Valproat-haltigen Arzneimittel weitergegeben. Daher ist man der Auffassung, dass der Patientenausweis für injizierbare Formulierungen, die Valproat und verwandte Stoffe enthalten, nicht erforderlich ist.

Das jährliche Risikoanerkennungsformular für injizierbare Formulierungen von Valproat und verwandte Stoffe enthaltende Arzneimittel soll als regelmäßige Erinnerung an und Anerkennung der Risiken von Valproat für Frauen im gebärfähigen Alter dienen. Da die injizierbaren Formulierungen für eine kurzfristige Anwendung mit kurzer Behandlungsdauer indiziert sind, wird dieses jährliche Risikoanerkennungsformular als nicht relevant angesehen und ist daher nicht anwendbar. Da die Patienten schließlich auf eine nicht injizierbare Form von Valproat umgestellt werden, wird davon ausgegangen, dass die jährliche Überprüfung als Teil der für die orale Behandlung empfohlenen Maßnahmen zur Risikominderung durchgeführt wird, wobei dann das jährliche Risikoanerkennungsformular verwendet wird. Für die injizierbaren Formulierungen ist daher das jährliche Risikoanerkennungsformular nicht erforderlich.

Im Hinblick auf die anderen Pharmakovigilanzaktivitäten und die Studien, die erforderlich sind, um die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit Valproat und verwandte Stoffe enthaltenden Arzneimitteln weiter zu untersuchen und um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu messen, stellte die CMDh klar, dass diese Studien für die injizierbaren Arzneimittel nicht relevant wären, da die Informationen, die für diese Arzneimittel gesammelt werden könnten, angesichts der kurzen Dauer der Anwendung, die oft in dringenden Situationen und nur dann erfolgt, wenn die oralen Formulierungen nicht verabreicht werden können, begrenzt und wahrscheinlich nicht aussagekräftig wären. Daher sind die angepasste PASS zur Arzneimittelanwendung, die beiden Umfragen unter Angehörigen der Heilberufe bzw. Patienten, die in Registern durchgeführte PASS zur Beschreibung des fetalen Antikonvulsiva-Syndroms bei Kindern mit In-utero-Exposition gegenüber Antiepileptika, die retrospektive Beobachtungsstudie zum Zusammenhang zwischen der Exposition des Vaters gegenüber Valproat und den Risiken für angeborene Anomalien und Störungen der neurologischen Entwicklung (einschließlich Autismus) bei den Nachkommen und die Beobachtungsstudie zur Bewertung und Ermittlung der bewährten Praktiken zum Absetzen und Umstellen der Valproatbehandlung nicht auf die injizierbaren Formulierungen anwendbar.

### ***Gesamtschlussfolgerung***

Die CMDh ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen und der oben beschriebenen Bedingungen weiterhin günstig ist.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten.