

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o záverečnej správe neintervenčnej vyžiadanej štúdie o bezpečnosti po registrácii lieku (PASS) pre liek (lieky) obsahujúci (obsahujúce) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa štúdie PASS, sú vedecké závery nasledovné:

Po zohľadnení výsledkov záverečnej správy štúdie o bezpečnosti po registrácii lieku (PASS) vyžiadanej od držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) valproát v Európskej únii (EÚ) v rámci referralu podľa Článku 31 ukončenom v roku 2018, spolu s predklinickými údajmi, doterajšími údajmi z literatúry, príspevkami externých partnerov (vrátane zástupcov pacientov a organizácií zdravotníckych pracovníkov) a klinických odborníkov, ktorí sa zúčastnili neurologickej vedeckej poradnej skupiny (*scientific advisory group, SAG*), podľa dohody počas plenárneho zasadnutia, ktoré sa konalo 8.-11. januára 2024, výbor PRAC odsúhlasil, že:

Výsledky založené na populačnej retrospektívnej kohortovej štúdii s použitím databáz z Dánska (DK), Švédska (SE) a Nórska (NO), vykonanej na hodnotenie expozície valproátu u otca a rizika porúch vývoja nervového systému (*neurodevelopmental disorder, NDD*) vrátane porúch autistického spektra (*autism spectrum disorders, ASD*), ako aj vrodených malformácií (*congenital malformations, CM*) u potomkov naznačujú zvýšené riziko NDD vrátane ASD, no bez rozdielu rizika vzniku CM u potomkov mužov exponovaných valproátu v porovnaní s potomkami mužov exponovaných lamotrigínu alebo levetiracetamu. Tendencia zvýšeného rizika NDD (vrátane ASD), hoci v troch samostatných krajinách nebola významná, bola z údajov z NO, SE a DK zrejmá a kombinované údaje z týchto troch krajín preukázali hraničné štatisticky významné zvýšené riziko. Berúc do úvahy obmedzenia štúdie vrátane možnej zámeny indikácie a rozdielov v čase následného sledovania medzi skupinami s expozíciou lieku, spolu s (obmedzenými) informáciami z iných zdrojov a príspevkami externých partnerov a klinických odborníkov, však výbor PRAC posúdil riziko ako možné (t. j. príčinná súvislosť nebola potvrdená).

Vzhľadom na závažnosť NDD (vrátane ASD) a ich celoživotný vplyv na deti a rodiny, výbor PRAC tiež dospel k záveru, že nálezy štúdie vrátane nejasností sa majú oznámiť pacientom a zdravotníckym pracovníkom (*healthcare professional, HCP*) a potvrdil, že aktuálne dostupné údaje boli dostatočné na odôvodnenie uplatnenia preventívnych opatrení primeraných riziku, a to aj vzhľadom na potvrdené a vyššie riziko u detí po expozícii valproátu *in utero*. Príspevky získané od klinických odborníkov a partnerov tiež podporili závery výboru PRAC o požiadavke adresovanej držiteľom rozhodnutia o registrácii, aby riešili nejasnosti tohto možného rizika prostredníctvom (nových) dodatočných analýz (vrátane analýz podskupín a stratifikácie) ako súčasť novej štúdie PASS kategórie 1 s príslušnými míľnikmi.

Vzhľadom na všetky vyššie uvedené skutočnosti, s ohľadom na pacientov mužského pohlavia, výbor PRAC odporučil **aktualizovať informácie o lieku** pre lieky obsahujúce valproát tak, aby obsahovali:

- Odporúča sa, aby liečbu valproátom začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie <alebo> bipolárnej poruchy <alebo migrény>. Špecialisti vo všeobecnosti najlepšie poznajú podmienky predpisovania liekov a majú najlepšie predpoklady na to, aby (pre)hodnotili potrebu začať alebo pokračovať v liečbe valproátom alebo potrebu prestaviť pacienta na inú liečbu v prípade želania splodiť dieťa.
- Potreba pravidelnej kontroly špecialistom na vyhodnotenie, či je valproát (ešte stále) najvhodnejšou liečbou a aby sa pacientovi mužského pohlavia pripomenulo možné riziko NDD (vrátane ASD) pri užívaní valproátu počas splodenia dieťaťa a diskutovalo sa o tom, či si pacient

mužského pohlavia želá splodiť dieťa. O potrebe a frekvencii takejto kontroly môže rozhodnúť pacient a HCP s prihliadnutím na potreby pacienta a individuálne okolnosti.

- Informácie o možnom riziku NDD u potomkov narodených otcom užívajúcim valproát okolo obdobia splodenia dieťaťa vrátane odporúčania pre predpisujúcich lekárov, aby informovali pacientov o možnom riziku, prediskutovali potrebu zváženia používania účinnej antikoncepcie u pacientov mužského pohlavia užívajúcich valproát (a ich partneriek), odporučili pacientom mužského pohlavia, aby sa poradili so svojím špecialistom, ak plánujú splodiť dieťa a pred vysadením antikoncepcie a aby zvážili možnosť alternatívnej liečby v prípade, že pacienti mužského pohlavia užívajúci valproát plánujú splodiť dieťa. Pacienti mužského pohlavia majú byť tiež upozornení, aby nedarovali spermie počas liečby valproátom a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.
- Pre zdravotníckych pracovníkov (HCP) a pacientov sú k dispozícii edukačné materiály. Pacientom mužského pohlavia užívajúcim valproát sa má poskytnúť príručka pre pacienta.

Výbor PRAC odporučil aj tieto **nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika:**

- Aktualizovať existujúcu príručku pre zdravotníckych pracovníkov o špeciálnu časť týkajúcu sa pacientov mužského pohlavia, informovať zdravotníckych pracovníkov o možnom riziku NDD (vrátane ASD) po expozícii muža valproátu a o radách, ktoré sa majú poskytnúť pacientom mužského pohlavia a ich partnerkám. Komisia schválila aktualizovanú anglickú „základnú verziu príručky pre zdravotníckych pracovníkov“ so špeciálnou časťou o používaní valproátu u pacientov mužského pohlavia, ktorá dopĺňa súčasnú verziu zameranú na program prevencie tehotenstva pre dievčatá a ženy vo fertilnom veku.
- Aktualizovať kartu pacienta pre valproát o informácie o možnom riziku NDD po expozícii otca valproátu. Táto karta pripojená k vonkajšiemu obalu zabezpečuje distribúciu informácií všetkým pacientom pri každom výdaji valproátu. Okrem toho umožňuje lekárnikom pripomenúť pacientom riziká spojené s liekom bez toho, aby museli materiály distribuovať sami.
- Nová, špecializovaná príručka pre pacientov mužského pohlavia, ktorá informuje a uľahčuje diskusiu o rizikách. Keďže do existujúcej karty pacienta bolo možné zahrnúť len obmedzené informácie, výbor PRAC považoval za kritické, aby pacienti boli dobre informovaní o možnom riziku pre potomka, ak sa valproát užíval v čase splodenia, a dostali radu, ako toto riziko minimalizovať. Príručka pre pacientov má vysvetliť dostupné dôkazy, nejasnosti týkajúce sa rizika a podrobné zohľadnenia používania valproátu u pacientov mužského pohlavia. Keďže kľúčové informácie, ktoré sa majú uviesť v tomto edukačnom materiáli pre mužských pacientov (*educational material*, EM), sa líšia od kľúčových informácií uvedených v materiáli pre ženy, výbor PRAC považoval za nevyhnutné vytvoriť samostatnú príručku pre pacientov mužského pohlavia.

Výbor PRAC odporučil distribúciu priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) na informovanie HCP o možnom riziku valproátu u pacientov mužského pohlavia, o potrebe informovať súčasných užívateľov valproátu mužského pohlavia o možnom riziku a o potrebe zvážiť prehodnotenie liečby u týchto pacientov mužského pohlavia a o navrhovaných odporúčaniach a aktualizáciách informácií o lieku.

Všetci držiteľia rozhodnutia o registrácii majú do 3 mesiacov po ukončení procedúry EMEA-H-N-PSR-J-0043 predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík (*Risk management plan*, RMP), ktorý bude obsahovať,

že štúdia PASS s mužskými pacientmi bola ukončená, výsledky tejto štúdie a všetky rutinné a nadstavbové opatrenia RMP odsúhlasené výborom PRAC v súčasnej procedúre budú zodpovedajúcim spôsobom zohľadnené. Dokument má obsahovať aj novú štúdiu PASS kategórie 1, podľa odporúčania vyššie.

Ďalšie aktivity pre držiteľov rozhodnutia o registrácii:

- Držiteľom rozhodnutia o registrácii sa dôrazne odporúča publikovať výsledky tejto štúdie PASS v odbornom časopise: zdieľanie výsledkov štúdie môže byť užitočné a podstatné pre budúci výskum.
- Pokiaľ ide o dodatočné analýzy, protokol štúdie sa má poskytnúť na posúdenie a schválenie výboru PRAC do 6 mesiacov po ukončení súčasnej procedúry. Dodatočné analýzy sa majú vykonať ako súčasť novej štúdie PASS kategórie 1, ktorá bude zameraná na otázky uvedené v hodnotiacej správe výboru PRAC:

Ďalšie aktivity pre príslušné vnútroštátne orgány (*National Competent Authorities, NCA*):

Na zvýšenie informovanosti v klinickej praxi môže NCA zvážiť ďalšie nástroje (vrátane príslušných časopisov) a adekvátne iniciatívy na národnej úrovni na podporu šírenia informácie o možnom riziku NDD u detí otcov liečených valproátom a odporúčaní pre HCP a pacientov.

CMDh súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov výsledkov štúdie lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo valproát, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa zo štúdie PASS, je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika uvedeného lieku (liekov) vyššie je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté vyššie uvedené navrhované zmeny.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka táto záverečná správa zo štúdie PASS, má (majú) byť zmenené.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Odporúčajú sa nasledovné zmeny v informáciách o lieku, ktoré obsahujú liečivo valproát v súhrne charakteristických vlastností lieku v častiach 4.2, 4.4 a 4.6 v písomnej informácii pre používateľa v časti 2 a 3 (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~):

Súhrn charakteristických vlastností lieku

[...]

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

[...]

Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertilnom veku

Liečbu <Vymyslený názov> musí začať a ďalej sledovať špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie <alebo> bipolárnej poruchy alebo <migrény>. Valproát sa má používať na liečbu u dievčat v detskom veku a žien vo fertilnom veku iba v prípade, pokiaľ nie sú účinné iné spôsoby liečby alebo ich pacientka netoleruje.

Valproát sa predpisuje a vydáva v súlade s Programom prevencie tehotenstva týkajúceho sa valproátu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri pravidelných kontrolách liečby sa má starostlivo prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby.

Valproát sa má prednostne predpisovať ako monoterapia a v najnižšej účinnej dávke, pokiaľ možno vo forme s predĺženým uvoľňovaním. Denná dávka sa má rozdeliť na najmenej dve jednotlivé dávky (pozri časť 4.6).

Muži

Odporúča sa, aby liečbu <Vymyslený názov> začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie <alebo> bipolárnej poruchy <alebo migrény> (pozri časti 4.4 a 4.6).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

[...]

Spôsob podávania

[...]

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Program prevencie tehotenstva

Valproát má vysoký teratogénny potenciál a u detí vystavených účinku valproátu *in utero* je vysoké riziko vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému (pozri časť 4.6).

<Vymyslený názov> je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

Liečba epilepsie

- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.6).

Liečba bipolárnej poruchy <a profylaxia záchvatov migrény>

- počas tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.6).

Podmienky Programu prevencie tehotenstva:

Ošetrojúci lekár sa musí uistiť, že

- v každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti zapojením pacientky do

diskusie s cieľom prediskutovať terapeutické možnosti a uistiť sa, že pacientka rozumie rizikám a opatreniam potrebným na minimalizáciu týchto rizík.

- u všetkých pacientok bola vyhodnotená možnosť otehotnenia.
- pacientka rozumie rizikám vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero* a je si ich vedomá.
- pacientka rozumie nutnosti absolvovať tehotenský test pred začatím liečby a podľa potreby počas liečby.
- pacientka absolvovala poradenstvo o metódach antikoncepcie a je schopná dodržiavať pokyny zabezpečujúce účinnú antikoncepciu (ďalšie informácie nájdete v podsekcii Antikoncepcia tohto upozornenia v rámečku), bez prerušenia počas celého trvania liečby valproátom.
- pacientka rozumie potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnocovania liečby špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy <alebo migrény>.
- pacientka rozumie potrebe skontaktovať sa so svojím lekárom, ihneď ako začne plánovať tehotenstvo, aby sa pred počatím a vysadením antikoncepcie zabezpečila včasná diskusia a prestavenie na alternatívne možnosti liečby.
- pacientka rozumie potrebe urgentne sa v prípade tehotenstva skontaktovať so svojím lekárom.
- pacientka dostala príručku pre pacientku.
- pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky).

Tieto podmienky sa vzťahujú aj na ženy, ktoré v súčasnosti nie sú sexuálne aktívne, pokiaľ lekár nemá presvedčivé dôkazy, že neexistuje riziko otehotnenia.

Dievčatá v detskom veku

- Ošetrojúci lekár musí zabezpečiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku porozumeli nutnosti kontaktovať špecialistu ihneď ako sa u dievčaťa, užívajúceho valproát, vyskytne prvá menštruácia.
- Ošetrojúci lekár sa musí uistiť, že rodičom/opatrovníkom dievčat v detskom veku, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia, boli poskytnuté úplné informácie o možných rizikách vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero*.
- U pacientok, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia, musí špecialista predpisujúci liek každý rok prehodnotiť potrebu liečby valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak je valproát jediná vhodná liečba, je potrebné prediskutovať použitie účinnej antikoncepcie a ďalšie podmienky Programu prevencie tehotenstva. Lekár má vynaložiť všetko úsilie, aby prestavil pacientku v detskom veku na alternatívnu liečbu, predtým ako pacientka dosiahne dospelosť.

Tehotenský test

Pred začiatkom liečby valproátom musí byť vylúčené tehotenstvo. Liečba valproátom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), potvrdeného zdravotníkom, aby sa vylúčilo neúmyselné použitie počas tehotenstva.

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku, ktorým je predpísaný valproát, musia používať účinnú antikoncepciu bez prerušenia počas celého trvania liečby valproátom. Takýmto pacientkam musí byť poskytnutá komplexná informácia o prevencii tehotenstva a poradenstvo v prípade, že pacientka neužíva účinnú antikoncepciu. Má sa použiť aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (najlepšie nezávislá od užívateľky, akými sú vnútromaternicové teliesko alebo implantát) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. V každom prípade majú byť pri výbere antikoncepcnej metódy zohľadnené individuálne okolnosti vrátane diskusie s pacientkou a jej zapojenia sa a dodržiavania zvolených opatrení. Pacientka musí dodržiavať všetky pokyny o účinnej antikoncepcii aj v prípade amenorey.

Lieky obsahujúce estrogén

Súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi estrogén vrátane hormonálnych kontraktív obsahujúcich estrogén, môže potenciálne viesť k zníženiu účinnosti valproátu (pozri časť 4.5). Lekári majú sledovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) pri začatí alebo ukončení

liečby liekmi obsahujúcimi estrogén.
Naopak, valproát neznižuje účinnosť hormonálnych kontraceptív.

Každoročné prehodnotenie liečby špecialistom

Špecialista má aspoň raz ročne zhodnotiť, či je valproát pre pacientku najvhodnejšou liečbou. Špecialista má s pacientkou prediskutovať Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky na začiatku liečby a počas každoročného hodnotenia a uistiť sa, že pacientka porozumela jeho obsahu.

Plánovanie tehotenstva

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prestavenie liečby na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ak zmena liečby nie je možná, žena má dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôže k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.

Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

V prípade tehotenstva

Pokiaľ žena užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k špecialistovi, aby bola prehodnotená liečba valproátom a zvážené alternatívne možnosti liečby. Pacientky vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v <teratológii> {prispôbi sa v závislosti od systému zdravotnej starostlivosti} kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadom exponovaného tehotenstva (pozri časť 4.6).

Lekárnik musí zabezpečiť, aby

- pri každom vydávaní valproátu bola pacientke poskytnutá karta pacienta a pacientka rozumela jej obsahu.
- pacientky boli upozornené, aby v prípade plánovania alebo podozrenia na tehotenstvo liečbu valproátom neprerušovali, ale okamžite kontaktovali špecialistu.

Edukačné materiály

V záujme pomoci zdravotníckym pracovníkom a pacientkam vyvarovať sa expozícii účinku valproátu počas tehotenstva, poskytuje držiteľ rozhodnutia o registrácii edukačné materiály, aby zdôraznil varovania a poskytol návody ohľadom užívania valproátu u žien vo fertilnom veku a detaily Programu prevencie tehotenstva. Príručka pre pacientku a karta pacienta majú byť poskytnuté všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú valproát.

Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky sa musí použiť na začiatku liečby a pri každoročnom špecialistom uskutočnenom prehodnocovaní liečby valproátom.

Použitie u pacientov mužského pohlavia

Retrospektívna observačná štúdia naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (*neuro-developmental disorders*, NDD) u detí narodených mužom liečeným valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi narodenými mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom (pozri časť 4.6).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrojúci lekári informovať pacientov mužského pohlavia o tomto možnom riziku (pozri časť 4.6) a prediskutovať potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, a to aj u partnerky, počas užívania valproátu a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby. Pacienti mužského pohlavia nemajú darovať spermie počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrojúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či valproát zostáva pre pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zvážiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti.

Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou <epilepsie> <bipolárnej poruchy> <alebo> <migrény>.

Pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov mužského pohlavia sú k dispozícii edukačné materiály. Pacientom mužského pohlavia užívajúcim valproát sa má poskytnúť príručka pre pacienta mužského pohlavia.

[...]

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a ženy vo fertilnom veku

[...]

Teratogenita a vývojové účinky pri expozícii in utero

Riziko spojené s expozíciou valproátu počas tehotenstva

U žien, užívanie valproátu v monoterapii **aj** v kombinácii s inými antiepileptikami je často spojené s poruchami u detí po narodení. Dostupné údaje poukazujú na zvýšené riziko závažných kongenitálnych malformácií a porúch vývoja nervového systému pri monoterapii a aj polyterapii valproátom, v porovnaní s populáciou, ktorá nebola vystavená účinku valproátu. Bolo preukázané, že valproát prechádza cez placentárnu bariéru u druhov zvierat aj u ľudí (pozri časť 5.2).

U zvierat: teratogénne účinky boli preukázané u myší, potkanov a králikov (pozri časť 5.3).

Vrodené malformácie pri expozícii in utero

[...]

Poruchy vývoja nervového systému pri expozícii in utero

[...]

Pokiaľ žena plánuje tehotenstvo

[...]

Tehotné ženy

[...]

Riziko u novorodencov

[...]

Muži a možné riziko porúch vývoja nervového systému u detí otcov liečených valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa

Retrospektívna observačná štúdia v 3 severských krajinách naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (*neuro-developmental disorders*, NDD) u detí (vo veku od 0 do 11 rokov) narodených mužom liečeným valproátom v monoterapii v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii, so súhrnným upraveným pomerom rizika (*hazard ratio*, HR) 1,50 (95 % CI: 1,09-2,07). Upravené kumulatívne riziko NDD sa pohybovalo v rozmedzí 4,0 % až 5,6 % v skupine s valproátom oproti 2,3 % až 3,2 % v skupine tvorenej monoterapiou lamotrigínom/levetiracetamom. Štúdia nebola dostatočne veľká na preskúmanie súvislostí so špecifickými podtypmi NDD a obmedzenia štúdie zahŕňali možné zámenny indikácií a rozdiely v čase následného sledovania medzi skupinami exponovanými liekom. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s valproátom sa pohyboval v rozmedzí 5,0 a 9,2 rokov v porovnaní so 4,8 a 6,6 rokmi u detí v skupine s lamotrigínom/levetiracetamom. Celkovo je možné zvýšené riziko NDD u detí otcov liečených valproátom 3 mesiace pred splodením dieťaťa, no príčinná súvislosť úlohy valproátu nie je potvrdená. Okrem toho štúdia nehodnotila riziko NDD u detí narodených mužom, ktorí ukončili užívanie valproátu na obdobie dlhšie ako 3 mesiace pred splodením dieťaťa (t. j. bola umožnená nová spermatogéza bez expozície valproátu).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrojúci lekári informovať pacientov mužského pohlavia o tomto možnom riziku a prediskutovať potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, a to aj u partnerky, počas užívania valproátu a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 4.4). Pacienti mužského pohlavia nemajú darovať spermie počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrojúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či je valproát pre daného pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zvážiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti. Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou <epilepsie> <bipolárnej poruchy> <migrény>.

Dojčenie

[...]

Fertilita

[...]

Písomná informácia pre používateľa

[...]

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <použijete> <užijete> X

[...]

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Dôležitá rada pre ženy

Bipolárna porucha <a> <migréna>

- Ak ste tehotná, nesmiete užívať <Vymyslený názov> na liečbu bipolárnej poruchy <a> <migrény>.

Ak ste žena v plodnom veku, nesmiete užívať <Vymyslený názov> na liečbu bipolárnej poruchy <a> <migrény>, pokiaľ nepoužívate účinnú metódu na zabránenie tehotenstva (antikoncepciu) počas celého trvania liečby <Vymyslený názov>. Neprestávajte užívať <Vymyslený názov> alebo antikoncepciu, kým sa neporadíte so svojím lekárom. Váš lekár vám poradí ako ďalej postupovať.

Epilepsia

- Ak ste tehotná, môžete užívať <Vymyslený názov> iba v prípade, že neexistuje iná, pre vás účinná liečba.
- Ak ste žena v plodnom veku, nesmiete užívať <Vymyslený názov> na liečbu epilepsie, pokiaľ nepoužívate účinnú metódu na zabránenie tehotenstva (antikoncepciu) počas celého trvania liečby <Vymyslený názov>. Neprestávajte užívať <Vymyslený názov> alebo antikoncepciu, kým sa neporadíte so svojím lekárom. Váš lekár vám poradí ako ďalej postupovať.

Riziká valproátu, ak sa užíva počas tehotenstva (bez ohľadu na ochorenie, na ktoré sa užíva)

- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak plánujete tehotenstvo alebo ak ste tehotná.
- Valproát prináša riziko, ak sa užíva počas tehotenstva. Čím vyššia je dávka, tým vyššie sú riziká, ale všetky dávky prinášajú riziko vrátane prípadov, keď sa valproát používa na liečbu epilepsie v kombinácii s inými liekmi.
- Môže dôjsť k závažným vrodeným poruchám a ovplyvneniu telesného a duševného vývoja dieťaťa počas jeho rastu po narodení.
- Najčastejšie hlásené vrodené poruchy zahŕňajú *spina bifida* (rázštep chrbtice, kosti nie sú správne vyvinuté); malformácie (vrodené poruchy tvaru) tváre a lebky; malformácie srdca, obličiek, močových ciest a pohlavných orgánov; poškodenia končatín a početné súvisiace malformácie postihujúce viaceré orgány a časti tela. Vrodené chyby môžu viesť k postihnutiam, ktoré môžu byť závažné.
- U detí vystavených valproátu počas tehotenstva boli hlásené problémy so sluchom alebo strata sluchu.
- U detí vystavených valproátu počas tehotenstva boli hlásené očné malformácie v súvislosti s inými vrodenými malformáciami. Tieto očné malformácie môžu mať vplyv na zrak.

- Ak užívate valproát počas tehotenstva, je u vás vyššie riziko ako u ostatných tehotných žien, že vaše dieťa bude mať vrodené poruchy vyžadujúce si odbornú liečbu. Pretože valproát bol používaný veľa rokov, vieme, že u žien užívajúcich valproát, bude mať približne 11 zo 100 detí vrodené poruchy. S týmto možno porovnať 2-3 deti zo 100 detí narodených ženám, ktoré nemali epilepsiu.
- Odhaduje sa, že až 30-40 % detí v predškolskom veku, ktorých matky užívali valproát počas tehotenstva, môže mať problémy s vývojom v ranom detstve. Tieto deti môžu neskôr chodiť a hovoriť, môžu byť intelektuálne menej schopné ako iné deti a môžu mať problémy s rečou a pamäťou.
- Poruchy autistického spektra sú oveľa častejšie diagnostikované u detí vystavených účinku valproátu počas tehotenstva a existujú niektoré dôkazy, že u detí, ktoré boli vystavené valproátu počas tehotenstva, je zvýšené riziko vzniku poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).
- Predtým ako vám lekár predpíše tento liek, vysvetlí vám, čo sa môže stať vášmu dieťaťu, ak otehotníte počas užívania valproátu. Ak sa neskôr rozhodnete, že chcete mať dieťa, nesmiete prerušiť užívanie vášho lieku ani antikoncepcie, pokiaľ sa neporadíte so svojim lekárom.
- Niektoré antikoncepcné tabletky (antikoncepcné tabletky obsahujúce estrogén) môžu znížiť hladiny valproátu v krvi. Uistite sa, že ste sa porozprávali so svojim lekárom o metóde na zabránenie tehotenstva (antikoncepcii), ktorá je pre vás najvhodnejšia.
- Ak ste rodič alebo opatrovník dievčaťa v detskom veku liečeného valproátom, musíte kontaktovať lekára, akonáhle sa u dievčaťa užívajúceho valproát objaví prvá menštruácia.
- Ak plánujete otehotnieť, opýtajte sa svojho lekára na užívanie kyseliny listovej. Kyselina listová môže znižovať celkové riziko výskytu *spina bifida* (rázštep chrbtice) a skorého potratu, ktorý existuje pri všetkých tehotenstvách. Je však nepravdepodobné, že zníži riziko vrodených porúch v súvislosti s užívaním valproátu.

Vyberte a prečítajte si, prosím, situácie, ktoré sa vás týkajú z možností uvedených nižšie:

- ZAČÍNAM LIEČBU <Vymyslený názov>**
- UŽÍVAM <Vymyslený názov> A NEPLÁNUJEM OTEHOTNIEŤ**
- UŽÍVAM <Vymyslený názov> A PLÁNUJEM OTEHOTNIEŤ**
- SOM TEHOTNÁ A UŽÍVAM <VYMYSLENÝ NÁZOV>**

ZAČÍNAM LIEČBU <Vymyslený názov>

Ak vám lekár predpísal <Vymyslený názov> prvýkrát, vysvetlí vám riziká pre nenarodené dieťa v prípade, ak otehotníte. Akonáhle dosiahnete plodný vek, musíte sa uistiť, že používate účinnú metódu antikoncepcie bez prerušenia počas celého trvania liečby <Vymyslený názov>. Ak potrebujete radu ohľadom antikoncepcie, poraďte sa so svojim lekárom alebo so špecialistom pre plánovanie rodičovstva.

Dôležité upozornenia:

- Pred začatím liečby <Vymyslený názov> musí byť tehotenstvo vylúčené výsledkom tehotenského testu, potvrdeného lekárom.
- Musíte používať účinnú metódu na zabránenie tehotenstva (antikoncepciu) počas celého trvania liečby <Vymyslený názov>.
- Musíte sa poradiť o vhodných metódach na zabránenie tehotenstva (antikoncepcii) so svojim lekárom. Váš lekár vám poskytne informácie, ako predísť otehotneniu, a môže vás poslať k špecialistovi ohľadom poradenstva kontroly počatia.
- Musíte absolvovať pravidelne (aspoň raz ročne) návštevy u špecialistu so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy alebo epilepsie <alebo> <migrény>. V priebehu týchto návštev sa váš lekár uistí, že ste si dobre vedomá a rozumiete všetkým rizikám a radám týkajúcich sa užívania valproátu počas tehotenstva.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak chcete mať dieťa.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak zistíte, že ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná.

UŽÍVAM <Vymyslený názov> A NEPLÁNUJEM OTEHOTNIEŤ

Ak pokračujete v liečbe <Vymyslený názov>, ale neplánujete mať dieťa, uistite sa, že používate účinnú metódu antikoncepcie bez prerušenia počas celého trvania liečby <Vymyslený názov>. Ak potrebujete poradenstvo ohľadom antikoncepcie, poraďte sa so svojim lekárom alebo so špecialistom pre plánovanie rodičovstva.

Dôležité upozornenia:

- Musíte používať účinnú metódu na zabránenie tehotenstva (antikoncepciu) počas celého trvania liečby <Vymyslený názov>.

- Musíte sa poradiť o vhodných metódach kontroly počatia (antikoncepcie) so svojim lekárom. Váš lekár vám poskytne informácie, ako predísť otehotneniu, a môže vás poslať k špecialistovi ohľadom poradenstva kontroly počatia.
- Musíte absolvovať pravidelne (aspoň raz ročne) návštevy u špecialistu so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy alebo epilepsie <alebo> <migrény>. V priebehu týchto návštev sa váš lekár uistí, že ste si dobre vedomá a rozumiete všetkým rizikám a radám týkajúcich sa užívania valproátu počas tehotenstva.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak chcete mať dieťa.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak zistíte, že ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná.

UŽÍVAM <Vymyslený názov> A PLÁNUJEM OTEHOTNIETĚ

Ak plánujete mať dieťa, ako prvé si dohodnite návštevu u svojho lekára.

Neprestávajte užívať <Vymyslený názov> alebo antikoncepciu, kým sa neporadíte so svojim lekárom. Váš lekár vám poradí ako ďalej postupovať.

U detí narodených matkám, ktoré užívali valproát, je závažné riziko vrodených porúch a problémov s vývojom, ktoré ich môžu závažne zneschopňovať. Váš lekár vás odporučí k špecialistovi so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy <migrény> alebo epilepsie, aby boli načas prehodnotené alternatívne možnosti liečby. Váš špecialista môže prijať niekoľko opatrení, aby bol priebeh vášho tehotenstva čo najbezproblémovejší a aby sa akékoľvek riziká pre vaše nenarodené dieťa znížili na najnižšiu možnú mieru.

Váš špecialista môže rozhodnúť o zmene dávky <Vymyslený názov> alebo zmene liečby prestavením na iný liek, alebo o ukončení liečby <Vymyslený názov>, dlho predtým ako otehotniete – je to preto, aby sa uistil, že vaše ochorenie je stabilné.

Ak plánujete otehotnieť, opýtajte sa svojho lekára na užívanie kyseliny listovej. Kyselina listová môže znižovať celkové riziko výskytu *spina bifida* (rázštep chrbtice) a skorého potratu, ktoré existuje pri všetkých tehotenstvách. Je však nepravdepodobné, že zníži riziko vrodených porúch v súvislosti s užívaním valproátu.

Dôležité upozornenia:

- Neprestávajte užívať <Vymyslený názov>, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.
- Neprestávajte používať vašu metódu na zabránenie tehotenstva (antikoncepciu) predtým, ako sa poradíte a budete spolupracovať so svojim lekárom na pláne liečby, ktorý zabezpečí kontrolu vášho stavu a zníženie rizika pre vaše dieťa.
- Ako prvé dohodnite si návštevu u svojho lekára. Počas tejto návštevy sa váš lekár uistí, že ste si dobre vedomá a rozumiete všetkým rizikám a poradenstvu ohľadom užívania valproátu počas tehotenstva.
- Váš lekár sa bude snažiť o zmenu liečby prestavením na iný liek alebo ukončí liečbu <Vymyslený názov>, dlhodobo predtým ako otehotniete.
- Dohodnite si bezodkladne návštevu u svojho lekára, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná.

SOM TEHOTNÁ A UŽÍVAM <VYMYSLLENÝ NÁZOV>

Neprestávajte užívať <Vymyslený názov>, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár, pretože váš stav sa môže zhoršiť. Dohodnite si bezodkladne návštevu u svojho lekára, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná. Váš lekár vám poradí ako ďalej postupovať.

U detí narodených matkám, ktoré užívali valproát, je závažné riziko vrodených porúch a problémov s vývojom, ktoré ich môžu závažne zneschopňovať.

Budete odporučená k špecialistovi so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy alebo epilepsie, aby boli načas prehodnotené alternatívne možnosti liečby.

Za výnimočných okolností, keď je liek <Vymyslený názov> jedinou dostupnou možnosťou liečby počas tehotenstva, bude starostlivo sledovaná liečba vášho súčasného stavu a kontrolovaný vývoj vášho nenarodeného dieťaťa. Vám a vášmu partnerovi môže byť poskytnuté poradenstvo a podpora týkajúca sa tehotenstva vystaveného účinku valproátu.

Opýtajte sa svojho lekára na užívanie kyseliny listovej. Kyselina listová môže znižovať celkové riziko výskytu *spina bifida* (rázštep chrbtice) a skorého potratu, ktoré existuje pri všetkých tehotenstvách. Je však nepravdepodobné, že zníži riziko vrodených porúch v súvislosti s užívaním valproátu.

Dôležité upozornenia:

- Dohodnite si bezodkladne návštevu u svojho lekára, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná.
- Neprestávajúce užívať <Vymyslený názov>, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.
- Uistite sa, že ste bola odoslaná k špecialistovi so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy <alebo > migrény>, kvôli zhodnoteniu alternatívnych možností liečby.
- Musíte sa dôkladne poradiť o rizikách <Vymyslený názov> počas tehotenstva vrátane teratogenity (vrodené poruchy) a telesných a duševných porúch vývoja u detí.
- Uistite sa, že ste bola odoslaná k špecialistovi na prenatálne sledovanie (sledovanie počas tehotenstva), aby bol zistený prípadný výskyt malformácií (vrodené poruchy tvaru).

[Táto veta uvedená nižšie sa má prispôbiť národným požiadavkám]

Uistite sa, že ste si prečítali príručku pre pacientku, ktorú ste dostali od svojho lekára. Váš lekár s vami prediskutuje Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky a požiada vás o jeho podpísanie a uloží si ho. Od svojho lekárniky dostanete aj kartu pacienta na pripomenutie rizík užívania valproátu počas tehotenstva.

<Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím <lekárom> <alebo> <lekárnikom> predtým, ako začnete užívať tento liek.>

Dôležité rady pre pacientov mužského pohlavia

Možné riziká súvisiace s užívaním valproátu v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa

Štúdia naznačuje možné riziko pohybových porúch a porúch duševného vývoja (problémy s vývojom v ranom detstve) u detí narodených otcom liečeným valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa. V tejto štúdii malo takéto poruchy približne 5 detí zo 100, ak sa narodili otcom liečeným valproátom v porovnaní s približne 3 deťmi zo 100, ktoré sa narodili otcom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom (iné lieky, ktoré možno použiť na liečbu vášho ochorenia). Riziko u detí narodených otcom, ktorí ukončili liečbu valproátom 3 mesiace (čas potrebný na tvorbu nových spermií) alebo dlhšie pred splodením dieťaťa, nie je známe. Štúdia má obmedzenia, a preto nie je jasné, či zvýšené riziko pohybových porúch a porúch duševného vývoja, ktoré táto štúdia naznačuje, spôsobuje valproát. Štúdia nebola dostatočne veľká na to, aby preukázala, ktorý konkrétny typ pohybovej poruchy a poruchy duševného vývoja môže byť u detí rizikovým.

V rámci preventívnych opatrení s vami Váš lekár prediskutuje:

- **Potenciálne riziko u detí narodených otcom liečeným valproátom**
- **Potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie (metóda na zabránenie tehotenstva) u vás a vašej partnerky počas liečby a v období 3 mesiacov po ukončení liečby**
- **Potrebu poradiť sa so svojím lekárom, ak plánujete splodiť dieťa a ukončiť používanie antikoncepcie (metóda na zabránenie tehotenstva)**
- **Možnosť inej liečby, ktorú možno použiť na liečbu vášho ochorenia, v závislosti od vašej individuálnej situácie.**

Nedarujte spermie počas užívania valproátu a v období 3 mesiacov po ukončení liečby valproátom.

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak plánujete mať dieťa.

Ak vaša partnerka otehotnie a vy ste užívali valproát počas 3 mesiacov pred splodením a máte ďalšie otázky, kontaktujte svojho lekára. Neprerušujte liečbu bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom. Ak prerušíte liečbu, vaše príznaky sa môžu zhoršiť.

Pravidelne navštevujte svojho ošetrojúceho lekára. Počas tejto návštevy s vami lekár prediskutuje preventívne opatrenia súvisiace s užívaním valproátu a možnosť inej liečby, ktorú možno použiť na liečbu vášho ochorenia, v závislosti od vašej individuálnej situácie.

Uistite sa, že ste si prečítali príručku pre pacienta, ktorú ste dostali od svojho lekára. Od svojho lekárniky dostanete aj kartu pacienta na pripomenutie rizík užívania valproátu.

3. Ako užívať <Vymyslený názov>

[...]

Dievčatá v detskom veku a ženy v plodnom veku

Liečba <Vymyslený názov> sa musí začať a prebiehať iba pod dohľadom lekára, ktorý sa špecializuje na liečbu <epilepsie> <alebo> <bipolárnej poruchy> <alebo> <migrény>.

Pacienti mužského pohlavia

Odporúča sa, aby liečba <Vymyslený názov> začala a prebiehala iba pod dohľadom lekára, ktorý sa špecializuje na liečbu epilepsie <alebo> bipolárnej poruchy <alebo migrény> – pozri časť 2 Dôležité rady pre pacientov mužského pohlavia.

Príloha III

Podmienky rozhodnutia o registrácii (registráciách)

Podmienky rozhodnutia o registrácii (registráciách) lieku (liekov) s obsahom valproátu a príbuzných látok

Držiteľ (Držitelia) rozhodnutia o registrácii splní (splnia) v stanovenom čase tieto podmienky:

<p>Držitelia rozhodnutia o registrácii liekov s látkami príbuznými valproátu vykonajú novú neintervenčnú štúdiu o bezpečnosti lieku po registrácii na poskytnutie výsledky dodatočných analýz požadovaných v rámci hodnotenia výsledkov štúdie EUPAS34201 s cieľom ďalej preskúmať súvislosť medzi expozíciou valproátu u otca a rizikom vrodených anomálií a porúch vývoja nervového systému (vrátane autizmu) u potomkov. Protokol sa má predložiť výboru PRAC v súlade s článkom 107n ods. 1 smernice 2001/83/ES:</p> <p>Záverečná správa zo štúdie sa predloží výboru PRAC:</p>	<p>Do 6 mesiacov od stanoviska CMDh/ rozhodnutia komisie. Do 1 roka od schválenia protokolu štúdie.</p>
<p>Držitelia rozhodnutia o registrácii liekov s látkami príbuznými valproátu vypracujú a predložia edukačné materiály v súlade s dohodnutými základnými informáciami. Tieto materiály majú zabezpečiť, aby boli ošetrojúci lekári informovaní a pacienti chápali možné riziko spojené s expozíciou valproátu u otca.</p> <p>Majú sa predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom:</p>	<p>Do 3 mesiacov od stanoviska CMDh/ rozhodnutia komisie.</p>
<p>Všetci držitelia rozhodnutia o registrácii majú aktualizovať svoj plán riadenia rizík (<i>Risk management plan</i>, RMP) a predložiť ho príslušným vnútroštátnym orgánom prostredníctvom príslušnej procedúry.</p> <p>RMP má obsahovať:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poruchy vývoja nervového systému u detí narodených otcom liečeným valproátom pred splodením dieťaťa ako významné potenciálne riziko - Že je ukončená štúdia PASS s mužskými pacientmi kategórie 1 - Nová štúdia kategórie 1 s cieľom ďalej preskúmať súvislosť medzi expozíciou valproátu u otca a rizikom vrodených anomálií a porúch vývoja nervového systému (vrátane autizmu) u potomkov. - Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika súvisiace s užívaním valproátu u pacientov mužského pohlavia: <ul style="list-style-type: none"> o Príručka pre pacientov mužského pohlavia o Aktualizovaná základná verzia príručky pre zdravotníckych pracovníkov o Aktualizovaná základná verzia karty pacienta 	<p>Do 3 mesiacov od stanoviska CMDh/ rozhodnutia komisie.</p>

Príloha IV

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Január 2024
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. marec 2024
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	9. máj 2024