

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy uložené neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS) pro léčivé přípravky obsahující léčivou látku valproát, kterých se týká závěrečná zpráva PASS, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po zvážení výsledků závěrečné zprávy studie PASS, uložené držitelům rozhodnutí o registraci (MAH) léčivých přípravků obsahujících valproát v Evropské unii (EU) v rámci referralu podle článku 31 ukončeného v roce 2018, společně s dosavadními neklinickými literárními údaji, a na základě příspěvků zúčastněných stran (včetně zástupců patientských a odborných organizací) a klinických expertů, kteří se zúčastnili vědecké poradní skupiny (SAG) pro neurologii, jak bylo dohodnuto na plenárním zasedání konaném ve dnech 8. - 11. ledna 2024, se výbor PRAC dohodl, že:

Výsledky populační retrospektivní kohortové studie využívající databáze z Dánska (DK), Švédska (SE) a Norska (NO), provedené za účelem vyhodnocení vztahu expozice otce valproátu a rizika neurovývojových poruch (NDD), včetně poruch autistického spektra (ASD), stejně jako vrozených malformací (CM) u potomků, naznačují zvýšené riziko NDD, včetně ASD, ale nenaznačují žádný rozdíl v riziku CM u potomků otců exponovaných valproátu ve srovnání s potomky otců exponovaných lamotriginu nebo levetiracetamu. Trend zvýšeného rizika NDD (včetně ASD), i když nevýznamný ve třech jednotlivých zemích, byl zjevný v údajích z NO, SE a DK, a kombinované údaje z těchto tří zemí vykazovaly hraniční statisticky významné zvýšené riziko. Nicméně s přihlédnutím k omezením studie, včetně možného zkreslení indikací a rozdílů v době sledování mezi exponovanými skupinami, spolu s (omezenými) informacemi z jiných zdrojů a vzhledem k příspěvkům zúčastněných stran a klinických expertů, bylo toto riziko zváženo výborem PRAC jako potenciální (tj. kauzalita nebyla stanovena).

S ohledem na závažnost NDD (včetně ASD) a jejich celoživotní dopad na děti a jejich rodiny dospěl výbor PRAC také k závěru, že zjištění studie, včetně jejích nejasností, má být sdělena pacientům a zdravotnickým pracovníkům (HCP), a potvrdil, že aktuální dostupné údaje byly dostatečné k tomu, aby odůvodnily použití preventivních opatření úměrných riziku, a to i s ohledem na potvrzené a vyšší riziko pro děti exponované valproátu *in utero*. Vstupy získané od klinických expertů a zúčastněných stran také podpořily závěr výboru PRAC ohledně žádosti držitelům rozhodnutí o registraci, aby se zabývali nejistotou tohoto potenciálního rizika prostřednictvím (nových) dodatečných analýz (včetně analýz podskupin a stratifikace) v rámci nové studie PASS kategorie 1 s příslušnými milníky.

S ohledem na všechny výše uvedené skutečnosti, pokud jde o pacienty mužského pohlaví, výbor PRAC doporučil **aktualizovat informace o přípravku** u léčivých přípravků obsahujících valproát tak, aby obsahovaly:

- Doporučení, aby léčba valproátem byla zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie <nebo> bipolární poruchy <nebo migrény>. Specialisté jsou obecně nejlépe obeznámeni s podmínkami předepisování a mají nejlepší předpoklady k (pře-)hodnocení potřeby zahájení nebo pokračování léčby valproátem nebo nutností přejít na jinou medikaci v případě přání zplodit dítě.
- Potřebu pravidelné kontroly specialistou, aby se vyhodnotilo, zda je valproát (stále) nejvhodnější léčbou, a připomínku pacientovi mužského pohlaví o potenciálním riziku NDD (včetně ASD) při užívání valproátu v době početí a potřebu diskuze, zda si pacient přeje počít dítě. O potřebě a frekvenci takové kontroly může rozhodnout pacient a HCP s ohledem na potřeby pacienta a individuální okolnosti.
- Informace o potenciálním riziku NDD u potomků narozených otcům užívajícím valproát v době kolem početí, včetně doporučení předepisujícím lékařům informovat pacienty o potenciálním riziku, diskutovat o nutnosti zvážit účinnou antikoncepci u pacientů mužského pohlaví užívajících valproát (a jejich partnerek), doporučit pacientům mužského pohlaví, aby se poradili se svým specialistou, pokud plánují počít dítě a před vysazením antikoncepce, a zvážit možnost alternativní léčby v případě, že pacienti mužského pohlaví užívající valproát

plánují početí dítěte. Pacienty mužského pohlaví je také třeba upozornit, aby nedarovali sperma během léčby valproátem a alespoň 3 měsíce po ukončení léčby.

- Pro zdravotnické pracovníky (HCP) a pacienty budou k dispozici edukační materiály. Pacientům mužského pohlaví užívajícím valproát má být poskytnuta příručka pro pacienty mužského pohlaví.

Výbor PRAC také doporučil následující **další opatření k minimalizaci rizik**:

- Aktualizovat stávající příručku pro zdravotnické pracovníky o část specializovanou na pacienty mužského pohlaví, informovat HCP o potenciálním riziku NDD (včetně ASD) po expozici otce valproátu a o radách, které je třeba poskytnout pacientům mužského pohlaví a jejich partnerkám. Výbor schválil aktualizovanou anglickou „základní verzi příručky pro HCP“ s částí specializovanou na použití valproátu u pacientů mužského pohlaví, která doplní současnou verzi zaměřenou na program prevence početí u dívek a žen ve fertilním věku.
- Aktualizovat kartu pacienta užívajícího valproát o informace o potenciálním riziku NDD po expozici otce valproátu. Tato karta, připojená k vnějšímu obalu, zajišťuje distribuci informací všem pacientům při každém výdeji valproátu. Kromě toho umožňuje lékárníkům připomínat pacientům rizika spojená s přípravkem, aniž by museli sami distribuovat materiály.
- Novou specializovanou příručku pro pacienty mužského pohlaví, která informuje a usnadňuje diskusi o rizicích. Vzhledem k tomu, že do stávající karty pacienta bylo možné zahrnout pouze omezené informace, považoval výbor PRAC za zásadní, aby pacienti byli dobře informováni o potenciálním riziku pro potomky, pokud je valproát užíván během doby početí, a aby jim bylo doporučeno, jak toto riziko minimalizovat. Příručka pro pacienty mužského pohlaví má vysvětlit dostupné důkazy, nejistoty ohledně rizika a podrobné úvahy o použití valproátu u pacientů mužského pohlaví. Vzhledem k tomu, že klíčová sdělení, kterými se má tento edukační materiál (EM) zabývat, se liší od klíčových sdělení uvedených v materiálu pro ženy, považoval výbor PRAC za nezbytnou samostatnou příručku pro pacienty mužského pohlaví.

Výbor PRAC doporučil distribuci **DHPC** za účelem informování HCP o potenciálním riziku valproátu u pacientů mužského pohlaví, o potřebě informovat současné uživatele valproátu mužského pohlaví o potenciální riziku a o nutnosti zvážit přezkoumání léčby u těchto pacientů, a o navrhovaných opatřeních a aktualizaci informací o přípravku.

Všichni držitelé rozhodnutí o registraci (MAH) mají do 3 měsíců po dokončení procedury EMEA-H-N-PSR-J-0043 předložit aktualizovaný RMP, který bude reflektovat, že byla ukončena studie PASS u otců, výsledky této studie a všechna rutinní a další opatření k minimalizaci rizik schválená výborem PRAC v této proceduře. Nová studie PASS kategorie 1 má být rovněž zahrnuta v tomto dokumentu, jak je uvedeno výše.

Další akce pro držitele rozhodnutí o registraci:

- Držitelům rozhodnutí o registraci se důrazně doporučuje publikovat výsledky této studie PASS ve vědeckém časopise: sdílení výsledků by bylo užitečné a relevantní pro budoucí výzkum.
- S ohledem na dodatečné analýzy má být předložen protokol studie k přezkoumání a schválení výborem PRAC do 6 měsíců po dokončení současné procedury. Dodatečné analýzy mají být provedeny jako součást nové studie PASS kategorie 1, která se zabývá otázkami uvedenými v hodnotící zprávě PRAC.

Další akce pro národní lékové agentury (NCA):

Pro zvýšení informovanosti v klinické praxi by NCA mohly zvážit další nástroje (včetně příslušných časopisů) a vhodné iniciativy na národní úrovni s cílem podpořit šíření informací o potenciálním riziku NDD u dětí otců léčených valproátem a poradenství pro HCP a pacienty.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie léčivých přípravků obsahujících léčivou látku valproát, kterých se týká závěrečná zpráva PASS, skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik výše uvedených léčivých přípravků zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do závěrečné zprávy PASS.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Jsou doporučeny následující změny informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících léčivou látku valproát, v SPC v bodech 4.2, 4.4 a 4.6 a v PIL v bodech 2 a 3 (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

[...]

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

[...]

Dívky a ženy ve fertilním věku

Léčba přípravkem <smyšlený název> musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie <nebo bipolární poruchy> <nebo migrény>. Valproát se má používat k léčbě dívek a žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována.

Valproát se předepisuje a vydává v souladu s programem prevence početí pro přípravky obsahující valproát (body 4.3 a 4.4).

Při pravidelném vyhodnocování výsledků léčby je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika.

Valproát se má přednostně předepisovat jako monoterapie a v nejnižší účinné dávce, pokud možno ve formě s prodlouženým uvolňováním. Denní dávka se má rozdělit do nejméně dvou dílčích dávek (viz bod 4.6).

Muži

Doporučuje se, aby léčba přípravkem <smyšlený název> byla zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie <nebo bipolární poruchy> <nebo migrény> (viz body 4.4 a 4.6).

Pacienti s renální insuficiencí

[...]

Způsob podání:

[...]

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Program prevence početí

Valproát má vysoký teratogenní potenciál a u dětí exponovaných valproátu *in utero* je vysoké riziko vrozených malformací a neurovývojových poruch (viz bod 4.6).

<Smyšlený název> je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

- v těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

Léčba bipolární poruchy <a profylaxe záchvatů migrény>

- v těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

Podmínky programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

- v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením nezbytným k minimalizaci rizika.
- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění.
- pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.
- pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a v průběhu léčby, podle potřeby.
- pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a byla schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodě Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušování po celou dobu léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy <nebo migrény>.
- pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před početím a přerušování používání kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacientky.
- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (roční formulář potvrzující poučení o riziku).

Tyto podmínky se týkají také žen, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud předepisující lékař zvažil, že nemá přesvědčivé důkazy o nemožnosti otěhotnění.

Dívky

- Předepisující lékař musí zajistit, že rodiče/pečovatelé dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky užívající valproát nastane menarché.
- Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/pečovatelům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a neurovývojových poruch, včetně závažnosti těchto rizik u dětí exponovaných valproátu *in utero*.
- U pacientek, u nichž nastalo menarché, musí předepisující specialista každoročně přehodnocovat potřebu léčby valproátem a zvažovat alternativní léčebné možnosti. Pokud je valproát jedinou vhodnou léčbou, je třeba prodiskutovat potřebu použití účinné antikoncepce a všechny další podmínky programu prevence početí. Specialista musí vynaložit veškeré úsilí, aby převedl dívku na alternativní léčbu před dosažením její dospělosti.

Těhotenský test

Před zahájením léčby valproátem musí být vyloučeno těhotenství. Léčba valproátem nesmí být zahájena u žen ve fertilní věku bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plazmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslné použití v těhotenství.

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku, kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu léčby valproátem. Těmto pacientkám musí být poskytnuty veškeré informace o prevenci početí a doporučeno poradenství, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživateli, jako je nitroděložní tělíčko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru metody antikoncepce posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

Přípravky obsahující estrogen

Současné užívání s přípravky obsahujícími estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, může potenciálně vést ke snížení účinnosti valproátu (viz bod 4.5). Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) při zahájení nebo přerušení léčby přípravky obsahujícími estrogen.

Valproát naopak nesnižuje účinnost hormonální antikoncepce.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

Specialista má alespoň jednou ročně zhodnotit, jestli je valproát pro pacientku nejhodnější léčbou. Specialista má s pacientkou prodiskutovat roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a během každoročního přehodnocení a zaručit, že pacientka rozumí jeho obsahu.

Plánování těhotenství

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušением používání antikoncepce (viz bod 4.6). Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Pokud žena s bipolární poruchou <nebo migrénou> plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy <nebo migrény> a léčba valproátem má být přerušena a podle potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před početím a před přerušением používání kontracepce.

V případě těhotenství

Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby byla přehodnocena léčba valproátem a zváženy alternativní možnosti léčby. Pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství (viz bod 4.6).

Lékárník musí zajistit, že

- při každém výdeji valproátu je pacientce poskytnuta karta pacienta a že pacientka rozumí jejímu obsahu.
- pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování těhotenství nebo podezření na těhotenství nepřerušovaly léčbu valproátem, ale okamžitě kontaktovaly specialistu.

Edukační materiály

V rámci pomoci zdravotnickým pracovníkům a pacientkám vyvarovat se expozice valproátu během těhotenství, poskytuje držitel rozhodnutí o registraci edukační materiály, aby zdůraznil upozornění a poskytl doporučení ohledně užívání valproátu u žen ve fertilním věku a detaily programu prevence početí. Příručka pro pacientky a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám ve fertilním věku užívajícím valproát.

Roční formulář potvrzující poučení o riziku musí být použit při zahájení léčby a při každoročním přehodnocení léčby valproátem prováděném specialistou.

Použití u mužů

Retrospektivní observační studie naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí narozených mužům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi mužů léčených lamotriginem nebo levetiracetamem (viz bod 4.6).

V rámci preventivních opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty (muže) o tomto potenciálním riziku (viz bod 4.6) a diskutovat o nutnosti zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, při užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby. Muži nemají darovat sperma během léčby a po dobu alespoň 3 měsíců po ukončení léčby.

Pacienti (muži) léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou. U pacientů (mužů), kteří plánují počít dítě, mají být zváženy a prodiskutovány vhodné alternativy léčby. V každém případě mají být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie <bipolární poruchy> <nebo migrény>.

Pro pacienty (muže) a zdravotnické pracovníky jsou k dispozici edukační materiály. Pacientům (mužům) má být poskytnuta příručka pro pacienty mužského pohlaví.

[...]

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

[...]

Teratogenita a účinky na vývoj při expozici *in utero*

Riziko expozice valproátu během těhotenství

Užívání valproátu v monoterapii i v kombinované léčbě s jinými antiepileptiky je u žen často spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje ukazují zvýšené riziko závažných kongenitálních malformací a neurovývojových poruch při užívání valproátu v monoterapii i v kombinované léčbě ve srovnání s populací, která valproátu nebyla vystavena.

Bylo prokázáno, že valproát prochází placentární bariérou, a to jak u zvířat, tak u člověka (viz bod 5.2).

Studie na zvířatech: u myši, potkanů a králíků byly prokázány teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Kongenitální malformace při expozici *in utero*

[...]

Neurovývojové poruchy při expozici *in utero*

[...]

Pokud žena plánuje těhotenství

[...]

Těhotné ženy

[...]

Riziko u novorozenců

[...]

Muži a potenciální riziko neurovývojových poruch u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím

Retrospektivní observační studie ve 3 severských zemích naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí (od 0 do 11 let) narozených mužům léčeným valproátem v monoterapii během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi mužů léčených lamotriginem nebo levetiracetamem v monoterapii, se sdruženým upraveným poměrem rizik (HR) 1,50 (95% CI: 1,09 – 2,07). Upravené kumulativní riziko NDD se pohybovalo mezi 4 % - 5,6 % ve skupině s valproátem oproti 2,3 % - 3,2 % ve složené skupině s lamotriginem/levetiracetamem. Studie nebyla dostatečně rozsáhlá, aby prozkoumala souvislosti se specifickými podtypy NDD a omezení studie zahrnovala potenciální nejasnosti indikací a rozdíly v době sledování mezi exponovanými skupinami. Průměrná doba sledování ve skupině s valproátem se pohybovala mezi 5,0 a 9,2 lety ve srovnání s 4,8 a 6,6 lety u dětí ve skupině lamotrigin/levetiracetam. Celkově je zvýšené riziko NDD u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím možné, ale kauzální role valproátu není potvrzena. Kromě toho studie nehodnotila riziko NDD u dětí narozených mužům, kteří přestali užívat valproát déle než 3 měsíce před početím (tj. umožnili novou spermatogenezi bez expozice valproátu).

Jako preventivní opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty (muže) o tomto potenciálním riziku a prodiskutovat nutnost zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, během užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby (viz bod 4.4). Muži nemají darovat sperma během léčby a po dobu alespoň 3 měsíců po jejím ukončení.

Pacienti (muži) léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou. U pacientů (mužů), kteří plánují počít dítě, mají být zváženy a prodiskutovány vhodné alternativy léčby. V každém případě mají být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie <bipolární poruchy> <migrény>.

Kojení

[...]

Fertilita

[...]

Příbalová informace

[...]

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <smyšlený název> užívat

[...]

Těhotenství, kojení a plodnost

Důležitá rada pro ženy

Bipolární porucha <a migréna>

- Jste-li těhotná, nesmíte užívat přípravek <smyšlený název> k léčbě bipolární poruchy <nebo migrény>.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, nesmíte užívat přípravek <smyšlený název> k léčbě bipolární poruchy <nebo migrény>, pokud nepoužíváte účinnou metodu kontroly početí (antikoncepci) během celé doby léčby přípravkem <smyšlený název>. Nepřestávejte užívat přípravek <smyšlený název> ani používat antikoncepci bez porady se svým lékařem. Váš lékař Vám poskytne další doporučení.

Epilepsie

- Jste-li těhotná, smíte užívat přípravek <smyšlený název> k léčbě epilepsie pouze v případě, že pro Vás neexistuje jiná účinná léčba.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, nesmíte užívat přípravek <smyšlený název> k léčbě epilepsie, pokud nepoužíváte účinnou metodu kontroly početí (antikoncepci) během celé doby léčby přípravkem <smyšlený název>. Nepřestávejte užívat přípravek <smyšlený název> ani používat antikoncepci bez porady se svým lékařem. Váš lékař Vám poskytne další doporučení.

Rizika valproátu, je-li užíván během těhotenství (bez ohledu na onemocnění, k léčbě kterého je používán)

- Sdělte neprodleně svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět nebo jste těhotná.
- Valproát přináší riziko, je-li užíván během těhotenství. Čím je vyšší dávka, tím je riziko větší, ale všechny dávky přinášejí riziko, včetně případů, kdy je valproát používán v kombinaci s dalšími přípravky k léčbě epilepsie.
- Může dojít k závažným vrozeným vadám a ovlivnění fyzického a duševního vývoje dítěte během jeho růstu po narození.
- Nejčastěji hlášené vrozené vady zahrnují rozštěp páteře (*spina bifida*, kdy kosti páteře nejsou správně vyvinuty); malformace (znetvoření) obličeje a lebky; malformace srdce, ledvin, močových cest a pohlavních orgánů; defekty (vady) končetin a mnohočetné související malformace, které postihují několik orgánů a částí těla. Vrozené vady mohou mít za následek postižení, která mohou být závažná.
- U dětí vystavených valproátu během těhotenství byly hlášeny problémy se sluchem nebo hluchota.
- U dětí vystavených valproátu během těhotenství byly hlášeny malformace oka ve spojení s dalšími vrozenými malformacemi. Tyto malformace oka mohou ovlivňovat vidění.
- Užíváte-li valproát během těhotenství, je u Vás vyšší riziko než u ostatních těhotných žen, že Vaše dítě bude mít vrozené vady vyžadující odbornou léčbu. Jelikož je valproát používán mnoho let, je známo, že u žen užívajících valproát mělo přibližně 11 ze 100 dětí vrozené vady. Toto lze porovnat s 2-3 dětmi na 100 dětí narozených ženám, které neměly epilepsii.
- Odhaduje se, že až 30-40 % předškolních dětí, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství, může mít problémy s vývojem v raném dětství. Tyto děti mohou být opožděné v rozvoji chůze a mluvení, mohou být intelektuálně méně schopné než jiné děti a mohou mít potíže s řečí a pamětí.
- Poruchy autistického spektra jsou mnohem častěji diagnostikovány u dětí vystavených valproátu během těhotenství a existují určité důkazy, že děti vystavené valproátu během těhotenství jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).
- Než Vám lékař předepíše tento léčivý přípravek, vysvětlí Vám, co by se mohlo stát Vašemu dítěti, pokud byste otěhotněla během užívání valproátu. Pokud byste se později rozhodla, že chcete mít dítě, nesmíte přerušit užívání Vašeho léčivého přípravku ani používání antikoncepce, dokud se neporadíte se svým lékařem.
- Jste-li rodič nebo pečovatel dívky léčené valproátem, musíte kontaktovat lékaře, jakmile se u dívky užívající valproát objeví první menstruace.
- Některé antikoncepční tablety (antikoncepční tablety obsahující estrogen) mohou snižovat

hladinu valproátu v krvi. Ujistěte se, že jste s lékařem konzultovala metodu kontroly početí (antikoncepci), která je pro Vás nejvhodnější.

- Pokoušíte-li se otěhotnět, zeptejte se svého lékaře na užívání kyseliny listové. Kyselina listová může snižovat celkové riziko výskytu rozštěpu páteře (*spina bifida*) a časného potratu, které existuje u všech těhotenství. Je však nepravděpodobné, že sníží riziko vrozených vad v souvislosti s užíváním valproátu.

Prosím, vyberte a přečtěte si situace, které se Vás týkají, z možností uvedených níže:

- ZAČÍNÁM S LÉČBOU PŘÍPRAVKEM <SMYŠLENÝ NÁZEV>
- UŽÍVÁM PŘÍPRAVEK <SMYŠLENÝ NÁZEV> A NEPLÁNUJI TĚHOTENSTVÍ
- UŽÍVÁM PŘÍPRAVEK <SMYŠLENÝ NÁZEV> A PLÁNUJI TĚHOTENSTVÍ
- JSEM TĚHOTNÁ A UŽÍVÁM PŘÍPRAVEK <SMYŠLENÝ NÁZEV>

ZAČÍNÁM S LÉČBOU PŘÍPRAVKEM <SMYŠLENÝ NÁZEV>

Pokud Vám lékař poprvé předepisuje přípravek <smyšlený název>, vysvětlí Vám rizika pro nenarozené dítě, pokud byste otěhotněla. Pokud můžete otěhotnět, musíte se ujistit, že používáte účinnou metodu antikoncepce po celou dobu léčby přípravkem <smyšlený název> bez přerušení. Poradte se se svým lékařem nebo centrem pro plánování rodičovství, pokud potřebujete radu ohledně antikoncepce.

Klíčová sdělení:

- Před zahájením léčby přípravkem <smyšlený název> musí být těhotenství vyloučeno na základě výsledku těhotenského testu potvrzeného lékařem.
- Musíte používat účinnou metodu kontroly početí (antikoncepci) během celé doby léčby přípravkem <smyšlený název>.
- Musíte se se svým lékařem poradit o vhodných metodách kontroly početí (antikoncepce). Lékař Vám poskytne informaci, jak předejít otěhotnění, a může Vás odeslat ke specialistovi, aby vám poskytl doporučení ohledně kontroly početí.
- Musíte absolvovat pravidelné (alespoň jednou ročně) návštěvy u specialisty se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy nebo epilepsie <nebo migrény>. Během těchto návštěv se Váš lékař ujistí, že jste si dobře vědoma a rozumíte všem rizikům a doporučením týkajícím se užívání valproátu během těhotenství.
- Informujte svého lékaře, pokud chcete otěhotnět.
- Informujte neprodleně svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

UŽÍVÁM PŘÍPRAVEK <SMYŠLENÝ NÁZEV> A NEPLÁNUJI TĚHOTENSTVÍ

Pokud pokračujete s léčbou přípravkem <smyšlený název> a neplánujete těhotenství, ujistěte se, že používáte účinnou metodu antikoncepce po celou dobu léčby přípravkem <smyšlený název> bez přerušení. Poradte se se svým lékařem nebo centrem pro plánování rodičovství, pokud potřebujete radu ohledně antikoncepce.

Klíčová sdělení:

- Musíte používat účinnou metodu kontroly početí (antikoncepci) během celé doby léčby přípravkem <smyšlený název>.
- Musíte se se svým lékařem poradit o vhodných metodách kontroly početí (antikoncepce). Lékař Vám poskytne informaci, jak předejít otěhotnění, a může Vás odeslat ke specialistovi, aby vám poskytl doporučení ohledně kontroly početí.
- Musíte absolvovat pravidelné (alespoň jednou ročně) návštěvy u specialisty se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy nebo epilepsie <nebo migrény>. Během těchto návštěv se Váš lékař ujistí, že jste si dobře vědoma a rozumíte všem rizikům a doporučením týkajícím se užívání valproátu během těhotenství.
- Informujte svého lékaře, pokud chcete otěhotnět.
- Informujte neprodleně svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

UŽÍVÁM PŘÍPRAVEK <SMYŠLENÝ NÁZEV> A PLÁNUJI TĚHOTENSTVÍ

Plánujete-li těhotenství, nejprve si domluvte návštěvu u svého lékaře.

Nepřestávejte užívat přípravek <smyšlený název> ani používat antikoncepci, dokud se neporadíte se svým lékařem. Váš lékař Vám poskytne další doporučení.

U dětí narozených matkám, které užívaly valproát, je vážné riziko vrozených vad a problémů s vývojem, které je mohou vážně zneschopňovat. Váš lékař Vás odešle ke specialistovi se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy nebo epilepsie <nebo migrény>, aby byly včas přehodnoceny jiné možnosti léčby. Specialista může učinit několik opatření, aby byl průběh Vašeho těhotenství co nejhladší a rizika pro Vaše nenarozené dítě co nejvíce omezena.

Specialista může rozhodnout o změně dávkování přípravku <smyšlený název> nebo o převedení na užívání jiného léčivého přípravku, nebo přerušit léčbu přípravkem <smyšlený název> dlouho předtím, než otěhotníte. Je to proto, aby se ujistil, že Vaše onemocnění je stabilní.

Plánujete-li otěhotnět, zeptejte se svého lékaře na užívání kyseliny listové. Kyselina listová může snižovat celkové riziko výskytu rozštěpu páteře (*spina bifida*) a časného potratu, které existuje u všech těhotenství. Je však nepravděpodobné, že sníží riziko vrozených vad v souvislosti s užíváním valproátu.

Klíčová sdělení:

- Nepřestávejte užívat přípravek <smyšlený název>, dokud Vám to lékař neřekne.
- Nepřestávejte používat Vaši metodu kontroly početí (antikoncepci) dříve, než se poradíte se svým lékařem, a společně nevypracujete plán, jak zajistit, že Vaše onemocnění bude pod kontrolou a rizika pro Vaše dítě budou omezena.
- Nejdříve si domluvte návštěvu u lékaře. Během této návštěvy se Váš lékař ujistí, že jste si dobře vědoma všech rizik a doporučení ohledně užívání valproátu během těhotenství a že jim rozumíte.
- Váš lékař se bude snažit převést Vás na užívání jiného léčivého přípravku nebo přerušit léčbu přípravkem <smyšlený název> dlouho předtím, než otěhotníte.
- Domluvte si neprodleně návštěvu u svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

JSEM TĚHOTNÁ A UŽÍVÁM PŘÍPRAVEK <SMYŠLENÝ NÁZEV>

Nepřestávejte užívat přípravek <smyšlený název>, dokud se neporadíte se svým lékařem, protože Vaše onemocnění by se mohlo zhoršit. Domluvte si neprodleně návštěvu u svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Váš lékař Vám poskytne další doporučení. U dětí narozených matkám užívajícím valproát je vážné riziko vrozených vad a problémů s vývojem, které je mohou vážně zneschopňovat.

Budete odeslána ke specialistovi se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy nebo epilepsie, aby byly včas přehodnoceny jiné možnosti léčby.

Za výjimečných okolností, kdy je přípravek <smyšlený název> jedinou dostupnou možností léčby během těhotenství, budete pečlivě sledována z hlediska léčby Vašeho onemocnění i kontroly vývoje Vašeho nenarozeného dítěte. Vám a Vašemu partnerovi může být poskytnuto poradenství a podpora týkající se užívání valproátu v těhotenství.

Zeptejte se svého lékaře na užívání kyseliny listové. Kyselina listová může snižovat celkové riziko výskytu rozštěpu páteře (*spina bifida*) a časného potratu, které existuje u všech těhotenství. Je však nepravděpodobné, že sníží riziko vrozených vad v souvislosti s užíváním valproátu.

Klíčová sdělení:

- Domluvte si neprodleně návštěvu u lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- Nepřestávejte užívat přípravek <smyšlený název>, dokud Vám to lékař neřekne.
- Ujistěte se, že jste byla odeslána ke specialistovi se zkušenostmi s léčbou epilepsie, bipolární poruchy <nebo migrény> k přehodnocení jiných možností léčby.
- Musíte se důkladně poradit o rizicích užívání přípravku <smyšlený název> během těhotenství, včetně teratogenity (vrozené vady a defekty) a poruch fyzického a duševního vývoje dítěte.
- Ujistěte se, že jste byla odeslána ke specialistovi na prenatální sledování (před narozením dítěte), aby byl zjištěn případný výskyt malformací.

Ujistěte se, že jste přečetla příručku pro pacientky, kterou jste obdržela od svého lékaře. Váš lékař s Vámi prodisktuje roční formulář potvrzující poučení o riziku, požádá Vás o jeho podepsání a uloží jej. Od svého lékárníka též obdržíte kartu pacienta pro připomenutí rizik valproátu během těhotenství.

Důležitá rada pro muže

Potenciální rizika spojená s užíváním valproátu během 3 měsíců před početím dítěte

Studie naznačuje možné riziko pohybových a duševních vývojových poruch (problémy s vývojem v raném dětství) u dětí narozených otcům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím dítěte. Ve studii mělo tyto poruchy přibližně 5 ze 100 dětí, které se narodily otcům léčeným valproátem, ve srovnání s přibližně 3 dětmi ze 100, které se narodily otcům léčeným lamotriginem nebo levetiracetamem (jiné přípravky, které lze použít k léčbě Vašeho onemocnění). Riziko pro děti narozené otcům, kteří ukončili léčbu valproátem 3 měsíce (doba potřebná k vytvoření nových spermií) nebo déle před početím, není známo. Studie má omezení, proto není jasné, zda zvýšené riziko pohybových a duševních vývojových poruch, které studie naznačuje, je způsobeno valproátem. Studie nebyla dostatečně rozsáhlá, aby ukázala, který konkrétní typ pohybové a duševní vývojové poruchy může děti ohrozit.

Jako preventivní opatření s Vámi lékař prodisktuje:

- **Potenciální riziko u dětí narozených otcům léčeným valproátem**
- **Nutnost zvážit účinnou antikoncepci (zabránění početí) pro Vás a Vaši partnerku během léčby a po dobu 3 měsíců po ukončení léčby valproátem**
- **Potřebu poradit se s lékařem, když plánujete počít dítě a než vysadíte antikoncepci**
- **Možnost jiné léčby, kterou lze použít k léčbě Vašeho onemocnění, v závislosti na Vaší individuální situaci.**

Během léčby valproátem a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení nemůžete darovat sperma.

Porad'te se s lékařem, pokud uvažujete o početí dítěte.

Pokud Vaše partnerka otěhotněla a Vy jste užíval valproát v období 3 měsíců před početím, kontaktujte svého lékaře, pokud máte nějaké otázky. Neukončujte léčbu, aniž byste se poradil se svým lékařem. Pokud léčbu ukončíte, Vaše příznaky se mohou zhoršit.

Je třeba, abyste docházel na pravidelné návštěvy ke svému předepisujícímu lékaři. Během těchto návštěv s Vámi lékař prodisktuje opatření spojená s užíváním valproátu a možnost jiné léčby, kterou lze použít k léčbě Vašeho onemocnění, v závislosti na Vaší individuální situaci.

Ujistěte se, že jste si přečetl příručku pro pacienty mužského pohlaví, kterou obdržíte od svého lékaře. Od svého lékárníka také obdržíte kartu pacienta, která Vám připomene možná rizika valproátu.

3. Jak se přípravek <smyšlený název> užívá

[...]

Dívky a ženy, které mohou otěhotnět

Léčba přípravkem <smyšlený název> musí být zahájena a kontrolována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy <nebo migrény>.

Muži

Doporučuje se, aby léčba přípravkem <smyšlený název> byla zahájena a kontrolována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie <nebo bipolární poruchy> <nebo migrény> – viz bod 2. Důležitá rada pro muže.

Příloha III

Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínky registrací léčivých přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky

Držitel(é) rozhodnutí o registraci (MAH) splní ve stanoveném časovém rámci následující podmínky:

<p>MAH léčivých přípravků s látkami souvisejícími s valproátem provedou novou neintervenci peregistrační studii bezpečnosti, která poskytne výsledky dalších analýz požadovaných v rámci hodnocení výsledků studie EUPAS34201 s cílem dále prozkoumat souvislost mezi expozicí otce valproátu a rizikem vrozených anomálií a neurovývojových poruch (včetně autismu) u potomků.</p> <p>Protokol, který má být předložen PRAC v souladu s článkem 107n (1) směrnice 2001/83/ES:</p> <p>Závěrečná zpráva ze studie bude předložena výboru PRAC:</p>	<p>Do 6 měsíců od zaujetí stanoviska CMDh / rozhodnutí komise.</p> <p>Do 1 roku od schválení protokolu studie.</p>
<p>MAH léčivých přípravků s látkami souvisejícími s valproátem vyvinou a předloží edukační materiály podle dohodnutých základních prvků. Tyto materiály mají zajistit, aby předepisující lékaři byli informováni a pacienti porozuměli potenciálnímu riziku spojenému s expozicí otce valproátu.</p> <p>Mají být předloženy příslušným národním lékovým agenturám:</p>	<p>do 3 měsíců od zaujetí stanoviska CMDh / rozhodnutí komise.</p>
<p>Všichni MAH mají aktualizovat své RMP a předložit je odpovídajícím postupem příslušným národním lékovým agenturám.</p> <p>RMP má odrážet:</p> <ul style="list-style-type: none">- neurovývojové poruchy u dětí narozených otcům léčeným před početím potomka valproátem jako důležité potenciální riziko- že byla ukončena studie PASS kategorie 1 týkající se otcovské expozice- novou studii kategorie 1 s cílem dále zkoumat souvislost mezi expozicí otce valproátu a rizikem vrozených anomálií a neurovývojových poruch (včetně autismu) u potomků.- další opatření k minimalizaci rizik souvisejících s užíváním valproátu u pacientů mužského pohlaví<ul style="list-style-type: none">o Příručka pro pacienty mužského pohlavío Aktualizovaná základní verze příručky pro zdravotnické pracovníkyo Aktualizovaná základní verze karty pacienta	<p>Do 3 měsíců od zaujetí stanoviska CMDh / rozhodnutí komise.</p>

Příloha IV
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2024
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. března 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	9. května 2024