

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den endelige PASS-rapport for det pålagte ikke-interventionssikkerhedsstudie for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er omfattet af den endelige PASS-rapport, er de videnskabelige konklusioner følgende:

Efter gennemgang af resultaterne af den endelige rapport fra sikkerhedsundersøgelsen Post Authorisations Safety Study (PASS), der er pålagt indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder valproat i Den Europæiske Union (EU), inden for rammerne af artikel 31 Referral-proceduren, der blev afsluttet i 2018, sammen med non-kliniske data fra litteraturen til dato, input fra eksterne interessenter (herunder repræsentanter for patient- og sundhedsorganisationer) og kliniske eksperter, der deltog i den videnskabelige rådgivende gruppe (SAG) for neurologi, som vedtaget på plenarmødet den 8.-11. januar 2024, vedtog PRAC at:

Resultaterne af det populationsbaserede, retrospektive kohortestudie med brug af databaser fra Danmark (DK), Sverige (SE) og Norge (NO), udført for at evaluere eksponeringen for valproat fra faderen og risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder autismespektrumforstyrrelser, såvel som medfødte misdannelser hos afkommet, tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder autismespektrumforstyrrelser, men ingen forskel i risikoen for medfødte misdannelser hos afkom, der blev eksponeret for valproat fra faderen sammenlignet med afkom, der blev eksponeret for lamotrigin eller levetiracetam fra faderen. En tendens til en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser (herunder autismespektrumforstyrrelser), selvom den ikke var signifikant i de tre enkeltlande, var tydelig i dataene fra NO, SE og DK, og de kombinerede data fra disse tre lande viste en borderline statistisk signifikant øget risiko. I betragtning af undersøgelsens begrænsninger, herunder potentiel forveksling vedrørende indikation og forskelle i opfølgningstid mellem eksponeringsgrupper, sammen med (begrænset) information fra andre kilder og input fra eksterne interessenter og kliniske eksperter, blev risikoen imidlertid af PRAC anset for potentiel (dvs. en årsagssammenhæng er ikke fastslået).

I betragtning af alvoren af de neurologiske udviklingsforstyrrelser (herunder autismespektrumforstyrrelser) og deres livslange indvirkning på børn og familier konkluderede PRAC desuden, at studieresultaterne, herunder usikkerhederne, bør kommunikerer til patienter og sundhedspersoner samt bekræftede, at de foreliggende data er tilstrækkelige til at retfærdiggøre brug af forebyggende foranstaltninger, der står i forhold til risikoen, også set i lyset af den bekræftede og højere risiko for børn efter eksponering for valproat *in utero*. De input, der blev indhentet fra kliniske eksperter og interessenter, støttede også PRAC's konklusion om anmodningen til indehaverne af markedsføringstilladelse om at adressere usikkerheden ved denne potentielle risiko via (nye) supplerende analyser (herunder undergruppeanalyser og stratificering) som led i en ny kategori 1-PASS med relevante milepæle.

På baggrund af ovenstående anbefalede PRAC, at **produktinformationen for lægemidler indeholdende valproat opdateres**, så den indeholder:

- Det anbefales, at behandling med valproat påbegyndes og overvåges af en specialist, der har erfaring i behandling af epilepsi <eller> bipolar lidelse <eller migræne>. Specialister har generelt bedst kendskab til ordinationsbetingelserne, og de er bedst i stand til at (gen)vurdere behovet for at påbegynde eller fortsætte behandling med valproat eller behovet for at skifte til anden medicin i tilfælde af et ønske om at blive far til et barn.
- Behovet for en regelmæssig gennemgang af en specialist for at vurdere, om valproat (stadig) er den bedst egnede behandling, og for at minde den mandlige patient om den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser (herunder autismespektrumforstyrrelser) ved valproat, når det anvendes under befrugtningen, og for at tale om, hvorvidt den mandlige

patient ønsker at få et barn. Behovet for og hyppigheden af en sådan gennemgang kan besluttes af patienten og sundhedspersonalet under hensyn til af patientens behov og individuelle forhold.

- Information om den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd der bruger valproat omkring befrugtningen, herunder anbefaling til ordinerende læger om at informere patienterne om den potentielle risiko, drøfte behovet for at overveje effektiv prævention hos mandlige patienter, der bruger valproat (og deres kvindelige partner), råde mandlige patienter til at kontakte deres specialist, når de planlægger at få et barn, og før de ophører med at bruge prævention, og overveje muligheden for behandlingsalternativer, hvis de mandlige patienter, der bruger valproat, planlægger at få et barn. Mandlige patienter bør også rådes til ikke at donere sæd under behandling med valproat og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.
- Uddannelsesmaterialer stilles til rådighed for sundhedspersoner og patienter. Der bør gives en patientvejledning til mandlige patienter, der tager valproat.

PRAC anbefalede desuden følgende **supplerende risikominimeringsforanstaltninger**:

- Opdatering af den eksisterende vejledning til sundhedspersoner med et dedikeret afsnit om mandlige patienter for at informere sundhedspersoner om den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser (herunder autismspektrumforstyrrelser) efter eksponering for valproat fra faderen og rådgivningen, der kan gives til mandlige patienter og deres kvindelige partnere. En opdateret engelsk 'hovedversion af vejledningen til sundhedspersoner' med et dedikeret afsnit om anvendelse af valproat hos mandlige patienter er godkendt af udvalget for at supplere den nuværende version, der har fokus på et præventionsprogram for piger og kvinder i den fertile alder.
- Opdatering af valproat-patientkortet med oplysninger om den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser efter eksponering for valproat fra faderen. Dette kort, der er vedhæftet den ydre emballage, sikrer distribution af oplysninger til alle patienter, hver gang valproat udleveres. Desuden gør det det lettere for apotekspersonalet at minde patienterne om risici forbundet med produktet uden at skulle distribuere materialerne selv.
- En ny, dedikeret vejledning til mandlige patienter for at informere og lette en drøftelse af risiciene. Da der kun kan medtages begrænsede oplysninger i det eksisterende patientkort, anså PRAC det for kritisk, at patienter er velinformerede om den potentielle risiko for afkommet, når valproat tages omkring tidspunktet for befrugtning, og anbefalede, hvordan denne risiko minimeres. Patientvejledningen skal forklare den tilgængelige viden, usikkerheder om risikoen og beskrive overvejelser for anvendelse af valproat hos mandlige patienter. Da de vigtigste budskaber, der skal behandles i dette patientuddannelsesmateriale til mænd, adskiller sig fra de centrale budskaber, der er i materialet til kvinder, anså PRAC det for nødvendigt med en separat vejledning til mandlige patienter.

PRAC anbefalede, at der udsendes en **direkte sikkerhedsmeddelelse til sundhedspersoner** om den potentielle risiko ved brug af valproat hos mandlige patienter, behovet for at informere de nuværende mandlige brugere af valproat om den potentielle risiko og behovet for at overveje en gennemgang af behandlingen hos disse mandlige patienter og de foreslåede anbefalinger samt opdateringer af produktinformationen.

Alle indehavere af markedsføringstilladelser skal inden for 3 måneder efter EMEA-H-N-PSR-J-0043 procedurens afslutning indsende en opdateret risikominimeringsplan for at afspejle, at det paternale PASS blev gennemført, resultaterne af denne undersøgelse og alle rutinemæssige og supplerende risikominimeringsforanstaltninger, som er godkendt af PRAC i den aktuelle procedure, afspejles i overensstemmelse hermed. Den nye kategori 1 PASS skal, som anbefalet ovenfor, også inkluderes i dokumentet.

Yderligere tiltag for indehaverne af markedsføringstilladelse:

- Indehaverne af markedsføringstilladelse opfordres kraftigt til at offentliggøre resultaterne af denne PASS i et videnskabeligt tidsskrift: Det vil være nyttigt og relevant at dele resultaterne af undersøgelsen med henblik på fremtidig forskning.
- Med hensyn til de yderligere analyser bør der forelægges en studieprotokol til PRAC's gennemgang og godkendelse inden for 6 måneder efter afslutningen af den aktuelle procedure. De yderligere analyser bør udføres som en del af en ny kategori 1 PASS, hvor de spørgsmål, der er anført i PRAC's vurderingsrapport, behandles:

Yderligere foranstaltninger til nationale kompetente myndigheder:

For at øge bevidstheden i klinisk praksis kan de nationale kompetente myndigheder overveje yderligere værktøjer (herunder relevante tidsskrifter) og skræddersyede initiativer på nationalt plan for at fremme udbredelsen af information om den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd, der behandles med valproat, og rådgivningen til sundhedspersoner og patienter.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse:

På baggrund af de videnskabelige konklusioner vedrørende resultaterne fra studiet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, og som er berørt af PASS-slutrapporten, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der er nævnt ovenfor, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer gennemføres.

CMDh indstiller til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse for de lægemidler, der er berørt af denne PASS-slutrapport, bør ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Følgende ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder det aktive stof valproat, anbefales i produktresuméets pkt. 4.2, 4.4 og 4.6 og indlægssedlens afsnit 2 og 3 (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~):

Produktresumé

[...]

4.2 Dosering og administration

Dosering

[...]

Piger og fertile kvinder

Behandling med <præparatnavn> skal initieres og overvåges af en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi <eller> bipolar lidelse eller <migræne>. Valproat bør ikke anvendes til piger og fertile kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.

Valproat skal ordineres og dispenseres ifølge Valproat præventionsprogrammet (pkt. 4.3 og 4.4).

Benefit/risk-forholdet bør nøje genovervejes ved regelmæssige gennemgange af behandlingen.

Valproat bør fortrinsvis ordineres som monoterapi og ved den laveste effektive dosis, om muligt som en depotformulering. Den daglige dosis bør opdeles i mindst to enkelt doser (se pkt. 4.6).

Mænd

Det anbefales, at behandling med <præparatnavn> påbegyndes og overvåges af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi <eller> bipolar lidelse <eller migræne> (se pkt. 4.4 og 4.6).

Patienter med nedsat nyrefunktion

[...]

Administration

[...]

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præventionsprogram

Valproat har et højt teratogent potentiale, og børn udsat for valproat *in utero*, har stor risiko for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.6).

<Præparatnavn> er kontraindiceret i følgende situationer:

Behandling af epilepsi

- ved graviditet, med mindre der ikke findes anden passende behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).
- hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Behandling af bipolar lidelse <og forebyggelse af migræneanfald>

- ved graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).
- hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Betingelser for præventionsprogram:

Den ordinerende læge skal sikre, at

- Individuelle omstændigheder skal evalueres i hvert tilfælde, og patienten skal involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement, diskutere terapeutiske muligheder og sikre hendes forståelse af risiciene og de nødvendige foranstaltninger for at minimere risiciene.
- muligheden for graviditet skal vurderes for alle kvindelige patienter.
- patienten har forstået og anerkendt risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat *in utero*.
- patienten forstår behovet for at gennemføre graviditetstestning før behandlingsstart og under behandling efter behov.
- patienten er vejledt med hensyn til prævention og at patienten er i stand til at overholde retningslinjerne for anvendelse af effektiv prævention (for yderligere oplysninger henvises der til underafsnittet om prævention i denne advarselsboks) uden afbrydelse under hele behandlingstiden med valproat.
- patienten forstår behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af behandlingen af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolare lidelser <eller migræne>.
- patienten forstår behovet for at konsultere sin læge, så snart hun planlægger graviditet for at sikre rettidig diskussion og skift til andre behandlingsmuligheder forud for befrugtning, og inden prævention afbrydes.
- patienten forstår behovet for straks at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet.
- patienten har modtaget patientvejledningen.
- patienten har kvitteret for, at hun har forstået de risici og nødvendige forholdsregler, der er forbundet med brug af valproat (årlig kvittering for information om risiko).

Disse betingelser vedrører også kvinder, der ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge mener, at der er tungtvejende grunde til at indikere, at der ikke er nogen risiko for graviditet.

Piger

- De ordinerende læger skal sikre, at forældre/plejere af piger forstår nødvendigheden af at kontakte en specialist ved menarche hos pigen, der bruger valproat.
- Den ordinerende læge skal sikre, at pigers forældre/plejere ved pigens menarche får udførlig information om risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat *in utero*.
- Den ordinerende specialist skal årligt revurdere behovet for valproatbehandling hos patienter efter menarchen og overveje andre behandlingsmuligheder. Hvis valproat er den eneste egnede behandling, bør behovet for at anvende effektiv prævention og alle andre forhold i forbindelse med præventionsprogrammet diskuteres. Specialisten bør gøre alt for at pigerne skiftes til anden behandling, inden de når voksenalderen.

Graviditetstest

Graviditet skal udelukkes før behandling med valproat påbegyndes. Behandling med valproat må ikke påbegyndes hos fertile kvinder uden negativt resultat af en graviditetstest (plasma graviditetstest), bekræftet af en sundhedsperson, for at udelukke utilsigtet anvendelse under graviditet.

Prævention

Fertile kvinder, der har fået ordineret valproat, skal anvende effektiv prævention uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat. Disse patienter skal have udførlig information om graviditetsforebyggelse og bør henvises til præventionsrådgivning, hvis de ikke anvender effektiv prævention. Mindst én effektiv præventionsmetode (helst en brugeruafhængig form såsom spiral eller p-stav) eller to komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode, bør anvendes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfælde, når præventionsmetoden vælges, ved at patienten involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger. Selv hvis hun har amenorré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.

Østrogenholdige præparater

Samtidig brug af østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler, kan potentielt resultere i nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.5). Behandlende læger bør overvåge klinisk respons (kontrol af anfald eller sindstilstand) ved initiering eller ophør af østrogenholdige præparater. Omvendt nedsætter valproat ikke effekt af hormonelle præventionsmidler.

Årlig gennemgang af behandling hos en specialist

Specialisten skal mindst en gang om året evaluere, om valproat er den bedst egnede behandling af patienten. Specialisten skal gennemgå den årlige kvittering for information om risiko ved behandlingsstart og i løbet af hver årlig evaluering og sikre, at patienten har forstået indholdet af den.

Planlægning af graviditet.

Ved indikationen epilepsi skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere valproatbehandling og overveje andre behandlingsmuligheder, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Alle bestræbelser skal gøres for at skifte til anden passende behandling før befrugtning, og inden præventionen afbrydes (se pkt. 4.6). Hvis skift ikke er muligt, skal kvinden modtage yderligere rådgivning vedrørende risiciene ved valproat for det ufødte barn for at støtte hendes informerede beslutningstagning vedrørende familieplanlægning.

Ved indikationen bipolar lidelse <og><migræne>, hvis en kvinde planlægger at blive gravid, skal en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse <og><migræne> konsulteres, og behandlingen med valproat skal seponeres og om nødvendigt skiftes til en anden behandling før befrugtning, og inden prævention afbrydes.

I tilfælde af graviditet

Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist for at revurdere behandlingen med valproat og overveje andre muligheder. Patienter med graviditet eksponeret for valproat og deres partnere bør henvises til en specialist inden for <teratologi> {tilpasses afhængigt af sundhedssystemet} for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet (se pkt. 4.6).

Apotekspersonalet skal sikre, at

- patientkortet udleveres med hver dispensering af valproat, og at patienterne forstår dets indhold.
- patienterne rådes til ikke at stoppe valproatbehandling og til straks at kontakte en specialist i tilfælde af planlagt eller formodet graviditet.

Uddannelsesmaterialer

For at hjælpe sundhedspersoner og patienter med at undgå valproateksponering under graviditet har indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejdet uddannelsesmaterialer for at underbygge advarslerne og vejlede om anvendelse af valproat hos fertile kvinder og om detaljerne i præventionsprogrammet. En patientvejledning og et patientkort bør gives til alle fertile kvinder, som anvender valproat.

En årlig kvittering for information om risiko skal anvendes ved behandlingsstart og under hver årlig evaluering af valproatbehandling hos specialisten.

Anvendelse hos mandlige patienter

Et retrospektivt observationsstudie tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning sammenlignet med børn af mænd behandlet med lamotrigin eller levetiracetam (se pkt. 4.6).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør ordinerende læger informere mandlige patienter om denne potentielle risiko (se pkt. 4.6) og diskutere behovet for at overveje effektiv prævention, herunder for en kvindelig partner, mens de tager valproat og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør. Mandlige patienter bør ikke donere sæd under behandlingen og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.

Behandling af mandlige patienter med valproat bør regelmæssigt gennemgås af ordinerende læge for at vurdere, om valproat fortsat er den bedst egnede behandling for patienten. For mandlige patienter, der planlægger at få et barn, bør passende alternative behandlingsmuligheder overvejes og diskuteres med de mandlige patienter. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfælde. Det anbefales at få rådgivning af en specialist med erfaring i behandling af <epilepsi> <bipolar lidelse> <eller> <migræne> efter behov.

Uddannelsesmaterialer er tilgængelige for sundhedspersoner og mandlige patienter. En patientvejledning bør gives til mandlige patienter, der tager valproat.

[...]

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet og fertile kvinder

[...]

Teratogenicitet og effekt på udvikling af *in utero*-eksponering

Eksponeringsrisiko relateret til valproat under graviditet

Hos kvinder er både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi, inklusive andre antiepileptika, hyppigt forbundet med risiko for medfødte misdannelser. Tilgængelige data viser en øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser ved både monoterapi og polyterapi med valproat sammenlignet med befolkningen, der ikke er eksponeret for valproat. Det er vist, at valproat kan krydse placentabarrieren både hos dyrearter og hos mennesker (se pkt. 5.2). Hos dyr: Teratogene virkninger er blevet påvist i mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Medfødte misdannelser fra eksponering in utero

[...]

Neurologiske udviklingsforstyrrelser fra eksponering in utero

[...]

Hvis en kvinde planlægger graviditet

[...]

Gravide kvinder

[...]

Risiko hos den nyfødte

[...]

Mænd og potentiel risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er blevet behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning

Et retrospektivt observationsstudie i 3 nordiske lande tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn (fra 0 til 11 år) af mænd behandlet med valproat som monoterapi i de 3 måneder inden befrugtning, sammenlignet med børn af mænd behandlet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi med en puljejusteret hazard ratio (HR) på 1,50 (95 % KI: 1,09-2,07). Den justerede kumulative risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser varierede mellem 4,0 % til 5,6 % i valproatgruppen mod mellem 2,3 % til 3,2 % i den sammensatte lamotrigin/levetiracetam-gruppe. Studiet var ikke stort nok til at undersøge sammenhænge med specifikke undertyper af neurologiske udviklingsforstyrrelser, og studiebegrænsningerne, herunder potentiel forveksling vedr. indikation og forskelle i

opfølgningstid mellem eksponeringsgrupper. Den gennemsnitlige opfølgningstid for børn i valproatgruppen varierede mellem 5,0 og 9,2 år sammenlignet med 4,8 og 6,6 år for børn i lamotrigin/levetiracetam-gruppen. Samlet set er en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er blevet behandlet med valproat i de 3 måneder før befrugtning mulig, men årsagssammenhængen med valproat er ikke bekræftet. Derudover evaluerede studiet ikke risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd, der havde afbrudt behandling med valproat i mere end 3 måneder før befrugtning (d.v.s. muliggjorde en ny spermatogenese uden valproateksponering).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør ordinerende læger informere mandlige patienter om den potentielle risiko og diskutere behovet for at overveje effektiv prævention med dem, herunder for en kvindelig partner, mens de tager valproat og i 3 måneder efter behandlingens ophør (se pkt. 4.4). Mandlige patienter bør ikke donere sæd under behandlingen og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.

Behandling af mandlige patienter med valproat bør regelmæssigt gennemgås af den ordinerende læge for at vurdere, om valproat er den bedst egnede behandling for patienten. For mandlige patienter, der planlægger at få et barn, bør passende alternative behandlingsmuligheder overvejes og diskuteres med de mandlige patienter. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfælde. Det anbefales, at få rådgivning af en specialist med erfaring i behandling af <epilepsi> <bipolar lidelse> <migræne> efter behov.

Amning

[...]

Fertilitet

[...]

Indlægsseddel

[...]

2. Det skal du vide, før du begynder at <tage> <bruge> X

[...]

Graviditet, amning og frugtbarhed

Vigtig information til kvinder

Bipolar lidelse <og> <migræne>

- Ved bipolar lidelse <og> <migræne> må du ikke tage <præparatnavn>, hvis du er gravid.

Ved bipolar lidelse <og> <migræne> må du, hvis du er en kvinde, der er i stand til at få børn, ikke tage <præparatnavn>, medmindre du anvender en effektiv metode til svangerskabsforebyggelse (prævention) under hele behandlingen med <præparatnavn>. Du må ikke stoppe med at tage <præparatnavn> eller din prævention, før du har diskuteret det med din læge. Din læge vil rådgive dig yderligere.

Epilepsi

- Ved epilepsi må du ikke tage <præparatnavn>, hvis du er gravid, medmindre intet andet virker for dig.
- Ved epilepsi, må du, hvis du er en kvinde, der er i stand til at få børn, ikke tage <præparatnavn>, medmindre du anvender en effektiv metode til svangerskabsforebyggelse (prævention) under hele behandlingen med <præparatnavn>. Du må ikke stoppe med at tage <præparatnavn> eller afbryde din prævention, før du har diskuteret det med din læge. Din læge vil rådgive dig yderligere.

Risici ved valproat, når det tages under graviditet (uanset sygdommen, som valproat anvendes til)

- Tal straks med din læge, hvis du planlægger at få et barn eller er gravid.
- Valproat indebærer en risiko, hvis det tages under graviditet. Jo højere dosis, desto højere risici, men alle doser indebærer en risiko, også når valproat bruges i kombination med andre lægemidler til behandling af epilepsi.
- Det kan forårsage alvorlige fosterskader og kan påvirke barnets fysiske og mentale udvikling efterhånden som det vokser.
- De hyppigst indberettede fødselsdefekter omfatter *spina bifida* (hvor knoglerne i rygsøjlen ikke er korrekt udviklet); ansigts- og kranie misdannelser; misdannelser af hjerte, nyre, urinveje og kønsorganer; defekte lemmer (arme og ben) og flere forskellige misdannelser med påvirkning af forskellige organer og dele af kroppen. Fødselsmisdannelser kan medføre funktionsnedsættelse, som kan være alvorlig.
- Der er rapporteret høreproblemer eller døvhed hos børn, der har været udsat for valproat under graviditeten.
- I forbindelse med andre medfødte misdannelser, er der indberettet øjenmisdannelser hos børn, der har været udsat for valproat under graviditeten. Disse øjenmisdannelser kan påvirke synet.
- Hvis du tager valproat under graviditet, har du større risiko end andre kvinder for at få et barn med fosterskader, der kræver medicinsk behandling. Fordi valproat er blevet anvendt i mange år ved vi, at hos kvinder, der tager valproat, vil omkring 11 børn ud af 100 have fosterskader. Dette kan sammenlignes med 2 til 3 børn ud af 100 født af kvinder, der ikke har epilepsi.
- Det anslås, at op til 30-40% af førskolebørn, hvis mødre tog valproat under graviditeten, kan få problemer med den tidlige udvikling i barndommen. Berørte børn kan være langsomme til at gå og tale, have lavere intelligens end andre børn, og have problemer med sprog og hukommelse.
- Autismespektrumforstyrrelser er oftere diagnosticeret hos børn udsat for valproat, og der er nogle tegn på, at børn har øget risiko for at udvikle ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).
- Inden dette lægemiddel bliver ordineret til dig, vil din læge have forklaret, hvad der kan ske med dit barn, hvis du bliver gravid, mens du tager valproat. Hvis du senere beslutter dig for, at du vil have et barn, må du ikke stoppe med at tage din medicin eller afbryde din prævention, før du har diskuteret det med din læge.
- Nogle p-piller (østrogenholdige p-piller) kan sænke niveauet af valproat i dit blod. Sørg for at tale med din læge om den form for prævention, der passer bedst til dig.
- Hvis du er forælder til eller plejer af en pige, der bliver behandlet med valproat, skal du kontakte lægen, når dit barn, der bruger valproat, får sin første menstruation.
- Spørg din læge til råds om at tage folsyre, når du prøver at få et barn. Folsyre kan sænke den generelle risiko for *spina bifida* (rygmarvsbrok) og tidlig abort, der er ved alle graviditeter. Det er dog usandsynligt, at det vil mindske risikoen for fosterskader, som er forbundet med brug af valproat.

Find og læs om de situationer, der gælder for dig ud fra de situationer, der er beskrevet nedenfor:

- **JEG BEGYNDER BEHANDLING MED <PRÆPARATNAVN>**
- **JEG TAGER <PRÆPARATNAVN> OG PLANLÆGGER IKKE AT FÅ ET BARN**
- **JEG TAGER <PRÆPARATNAVN> OG PLANLÆGGER AT FÅ ET BARN**
- **JEG ER GRAVID OG JEG TAGER <PRÆPARATNAVN>**

JEG BEGYNDER BEHANDLING MED <PRÆPARATNAVN>

Hvis det er første gang, du har fået ordineret <præparatnavn>, vil din læge have forklaret risikoen for et ufødt barn, hvis du bliver gravid. Når du engang er i stand til at få et barn, skal du sørge for at bruge en effektiv præventionsmetode uden afbrydelse under din behandling med <præparatnavn>. Tal med din læge eller familieplanlægningsklinik, hvis du har brug for råd om prævention.

De vigtigste budskaber:

- Graviditet skal udelukkes inden behandlingsstart med <præparatnavn> med resultatet af en graviditetstest, som er bekræftet af din læge
- Du skal bruge en effektiv metode til svangerskabsforebyggelse (prævention) under hele din behandling med <præparatnavn>.
- Du skal diskutere passende metoder til svangerskabsforebyggelse (prævention) med din læge. Din læge vil informere dig om forebyggelse af graviditet og kan henvise dig til en specialist i rådgivning om prævention.
- Du skal have regelmæssige (mindst årlige) konsultationer med en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse eller epilepsi <eller> <migræne>. Under dette besøg vil din læge sørge for, at du er klar over og har forstået alle de risici og vejledninger, der er forbundet med anvendelse af valproat under graviditeten.
- Fortæl det til din læge, hvis du ønsker at få et barn.
- Fortæl det øjeblikkeligt til din læge, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

JEG TAGER <PRÆPARATNAVN> OG PLANLÆGGER IKKE AT FÅ ET BARN

Hvis du fortsætter behandlingen med <præparatnavn>, men ikke har planer om at få et barn, skal du sørge for at bruge en effektiv præventionsmetode uden afbrydelse under hele din behandling med <præparatnavn>. Tal med din læge eller familieplanlægningsklinik, hvis du har brug for vejledning om prævention.

De vigtigste budskaber:

- Du skal anvende en effektiv metode til svangerskabsforebyggelse (prævention) under hele din behandling med <præparatnavn>.
- Du skal diskutere svangerskabsforebyggelse (prævention) med din læge. Din læge vil informere dig om forebyggelse af graviditet og kan henvise dig til en specialist i rådgivning om prævention.
- Du skal have regelmæssige (mindst årlige) konsultationer med en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse eller epilepsi <eller> <migræne>. Under dette besøg vil din læge sørge for, at du er klar over og har forstået alle de risici og vejledninger, der er forbundet med anvendelse af valproat under graviditet.
- Fortæl det til din læge, hvis du ønsker at få et barn.
- Fortæl det øjeblikkeligt til din læge, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

JEG TAGER <PRÆPARATNAVN> OG PLANLÆGGER AT FÅ ET BARN

Hvis du planlægger at få et barn, skal du først have en konsultation hos din læge.

Stop ikke med at tage <præparatnavn> eller din prævention, før du har diskuteret dette med din læge. Din læge vil rådgive dig yderligere.

Børn født af mødre, der har været behandlet med valproat, er i alvorlig fare for fosterskader og problemer med udviklingen, der kan være alvorligt invaliderende. Din læge vil henvise dig til en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse <migræne> eller epilepsi, således at andre behandlingsmuligheder kan evalueres tidligt. Din specialist kan sætte flere tiltag i gang, så din graviditet går så glat som muligt, og eventuelle risici for dig og dit ufødte barn reduceres så meget som muligt.

Din specialist kan beslutte at ændre dosis af <præparatnavn> eller skifte dig til en anden medicin, eller stoppe behandlingen med <præparatnavn>, længe før du bliver gravid - dette er for at sikre, at din sygdom er stabil.

Spørg din læge til råds om at tage folsyre, når du planlægger at få et barn. Folsyre kan sænke den generelle risiko for *spina bifida* (rygmarvsbrok) og tidlig abort, der eksisterer ved alle graviditeter. Det er dog usandsynligt, at det vil mindske risikoen for fosterskader forbundet med brug af valproat.

De vigtigste budskaber:

- Du må ikke stoppe med at tage <præparatnavn>, medmindre din læge siger det.
- Du må ikke stoppe med at bruge din svangerskabsforebyggelse (prævention), før du har talt med din læge, og I sammen har lagt en plan for at sikre, at dit helbred og din graviditet er overvåget, og risikoen for dit barn er begrænset.
- Få først en konsultation med din læge. Ved dette besøg vil din læge sørge for, at du er klar over og har forstået alle risici og vejledninger, der er forbundet med brug af valproat under graviditet.
- Din læge vil forsøge at skifte dig til en anden medicin, eller stoppe behandlingen med <præparatnavn> længe før du bliver gravid.
- Få straks en konsultation hos din læge, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

JEG ER GRAVID OG JEG TAGER <PRÆPARATNAVN>

Stop ikke med at tage <præparatnavn>, medmindre din læge beder dig om det, da din sygdom kan blive forværret. Få straks en konsultation hos din læge, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid. Din læge vil rådgive dig yderligere.

Børn født af mødre, der har været behandlet med valproat, er i alvorlig fare for fosterskader og problemer med udviklingen, der kan være alvorligt invaliderende.

Du vil blive henvist til en specialist med erfaring i behandling af bipolar lidelse eller epilepsi, så andre behandlingsmuligheder kan overvejes.

I de ganske særlige tilfælde, hvor <præparatnavn> er den eneste tilgængelige behandlingsmulighed under graviditet, vil du blive overvåget meget tæt både for at styre din underliggende sygdom og for at kontrollere, hvordan dit ufødte barn udvikler sig. Du og din partner kan få vejledning og støtte vedrørende graviditeten, som er udsat for valproat.

Spørg din læge til råds om at tage folsyre. Folsyre kan sænke den generelle risiko for *spina bifida* (rygmarvsbrok) og tidligt abort, der er ved alle graviditeter. Det er dog usandsynligt, at det vil mindske risikoen for fosterskader, som er forbundet med anvendelse af valproat.

De vigtigste budskaber:

- Få straks en konsultation hos din læge, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.
- Du må ikke stoppe med at tage <præparatnavn>, medmindre din læge siger det.
- Sørg for, at du bliver henvist til en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, bipolar lidelse <eller> <migræne> for at vurdere behovet for andre behandlingsmuligheder.
- Du skal have grundig vejledning om risikoen ved <præparatnavn> under graviditet, herunder teratogenicitet (medfødte misdannelser) og fysiske og mentale problemer med udviklingen hos børn.

- Sørg for, at du bliver henvist til en specialist i prænatal (foster) overvågning for at opdage mulige forekomster af misdannelser.

[Denne sætning nedenfor bør tilpasses nationale krav]

Sørg for at læse den patientvejledning, du modtager fra din læge. Din læge vil gennemgå den årlige kvittering for information om risiko med dig, og vil bede dig om at underskrive den og beholde den. Du vil også modtage et patientkort fra apoteket for at minde dig om risici ved valproat under graviditet.

<Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din <læge> <eller> <apotekspersonalet> til råds, før du tager dette lægemiddel.>

Vigtig information til mandlige patienter

Potentielle risici ved valproat, når det tages i de 3 måneder før undfangelse af et barn

Et studie tyder på en mulig risiko for bevægelses- og mentale udviklingsforstyrrelser (problemer med den tidlige udvikling) hos børn af fædre, der blev behandlet med valproat i de 3 måneder før befrugtningen. I dette studie havde ca. 5 børn ud af 100 sådanne sygdomme, når de havde fædre, der blev behandlet med valproat, sammenlignet med ca. 3 børn ud af 100, når de havde fædre, der blev behandlet med lamotrigin eller levetiracetam (andre lægemidler, der kan anvendes til at behandle din sygdom). Risikoen for børn af fædre, som stoppede valproatbehandlingen 3 måneder (den tid, det tager at danne ny sæd) eller længere før befrugtningen, er ukendt. Studiet har begrænsninger, og det er derfor ikke klart, om den øgede risiko for bevægelses- og mentale udviklingsforstyrrelser, som dette studie tyder på, skyldes valproat. Studiet var ikke stort nok til at vise, hvilken særlig type bevægelses- og mentale udviklingsforstyrrelser børn kan have risiko for at udvikle.

For en sikkerheds skyld vil din læge tale med dig om:

- **Den potentielle risiko hos børn af fædre, der behandles med valproat**
- **Nødvendigheden af at overveje effektiv svangerskabsforebyggelse (prævention) for dig og din kvindelige partner under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingens ophør**
- **Nødvendigheden af at kontakte din læge, når du planlægger at få et barn, og før du stopper med at bruge svangerskabsforebyggelse (prævention)**
- **Muligheden for andre behandlinger, der kan bruges til at behandle din sygdom, afhængigt af din individuelle situation**

Du må ikke donere sæd, når du tager valproat og i 3 måneder efter du har stoppet behandlingen med valproat.

Tal med lægen, hvis du overvejer at få et barn.

Hvis din kvindelige partner bliver gravid, mens du har brugt valproat i 3 måneder før befrugtningen, og du har spørgsmål, skal du kontakte din læge. Du må ikke stoppe behandlingen uden at tale med din læge. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer blive værre.

Du bør have regelmæssige konsultationer med din læge. Under dette besøg vil din læge drøfte de forholdsregler, der er forbundet med brug af valproat og muligheden for andre behandlinger, der kan anvendes til at behandle din sygdom, afhængigt af din individuelle situation.

Sørg for at læse den patientvejledning, som du modtager fra din læge. Du vil også få udleveret et patientkort fra apotekspersonalet for at minde dig om de potentielle risici ved valproat.

3.Sådan skal du tage <præparatnavn>

[...]

Piger og kvinder, der er i stand til at få børn

Behandling med <præparatnavn> skal startes og overvåges af en læge med speciale i behandling af <epilepsi> <eller> <bipolar lidelse> <eller> <migræne>.

Mandlige patienter

Det anbefales, at <præparatnavn> startes og overvåges af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi <eller> bipolar lidelse <eller migræne>- se punkt 2 Vigtig information til mandlige patienter

Bilag III

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne for lægemidler, der indeholder valproat og relaterede stoffer

Indehaveren(e) af markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne (MAH) skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende betingelser:

<p>Indehaverne af markedsføringstilladelseerne for lægemidler med stoffer relateret til valproat skal gennemføre en ny ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelse (PASS) for at fremlægge resultaterne af de supplerende analyser, der er anmodet om i forbindelse med vurderingen af resultaterne af studiet EUPAS34201, med henblik på yderligere at undersøge sammenhængen mellem paternel eksponering for valproat og risikoen for medfødte anomalier og neurologiske udviklingsforstyrrelser (herunder autisme) hos afkommet.</p> <p>Protokol, der skal indsendes til PRAC i overensstemmelse med artikel 107n, stk. 1, i direktiv 2001/83/EC:</p> <p>Den endelige studierapport skal indsendes til PRAC:</p>	<p>Senest 6 måneder efter CMDh's indstilling/Kommissionens beslutning.</p> <p>Inden for 1 år efter godkendelse af studieprotokollen.</p>
<p>Indehaverne af markedsføringstilladelseerne for lægemidler med stoffer relateret til valproat skal udarbejde og indsende uddannelsesmateriale i henhold til de vedtagne hovedelementer. Disse materialer skal sikre, at ordinerende læger informeres, og at patienterne forstår den potentielle risiko forbundet med eksponering for valproat fra faderen. Disse skal indsendes til de nationale kompetente myndigheder:</p>	<p>Senest 3 måneder efter CMDh's indstilling/Kommissionens beslutning.</p>
<p>Alle indehaverne af markedsføringstilladelseerne skal opdatere deres risikostyringsplan og indsende den til de relevante nationale kompetente myndigheder via en passende procedure.</p> <p>RMP skal afspejle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er behandlet med valproat før befrugtning, som en vigtig potentiel risiko - At kategori 1 paternel PASS er afsluttet - Det nye kategori 1-studie med henblik på yderligere at undersøge sammenhængen mellem paternel eksponering for valproat og risikoen for medfødte anomalier og neurologiske udviklingsforstyrrelser (herunder autisme) hos afkommet. - De yderligere risikominimeringsforanstaltninger vedrørende anvendelse af valproat hos mandlige patienter: <ul style="list-style-type: none"> o Patientvejledning til mandlige patienter o Opdateret hovedversion af vejledningen til sundhedspersoner o Opdateret hovedversion af patientkort 	<p>Inden for 3 måneder efter CMDh's indstilling/Kommissionens beslutning.</p>

Bilag IV

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2024
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. marts 2024
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	09. maj 2024