

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την τελική έκθεση της μη παρεμβατικής επιβεβλημένης μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία βαλπροϊκό και αναφέρεται(-ονται) στην τελική έκθεση της PASS, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής.

Έχοντας εξετάσει τα αποτελέσματα της τελικής έκθεσης της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS), που επιβλήθηκε στους ΚΑΚ φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βαλπροϊκό στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), στο πλαίσιο της παραπομπής βάσει του Άρθρου 31 που ολοκληρώθηκε το 2018, σε συνδυασμό με τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα μη κλινικά, βιβλιογραφικά δεδομένα, καθώς και τη συμβολή εξωτερικών ενδιαφερόμενων μερών (συμπεριλαμβανομένων εκπροσώπων από οργανώσεις ασθενών και ΕΥ) και κλινικών εμπειρογνομώνων που συμμετείχαν στις συναντήσεις νευρολογίας της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG), όπως συμφωνήθηκε κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας στις 8-11 Ιανουαρίου 2024, η PRAC συμφώνησε ότι:

Τα αποτελέσματα της βασισμένης στον πληθυσμό προοπτικής μελέτης κοόρτης με χρήση βάσεων δεδομένων από τη Δανία (DK), τη Σουηδία (SE) και τη Νορβηγία (NO), που διεξήχθη για να αξιολογηθεί η πατρική έκθεση σε βαλπροϊκό και ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD), συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού (ASD), καθώς και των συγγενών ανωμαλιών (CM) στους απογόνους, υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο NDD, συμπεριλαμβανομένων των ASD, αλλά καμία διαφορά στο κίνδυνο CM στους απογόνους των οποίων ο πατέρας είχε εκτεθεί σε βαλπροϊκό σε σύγκριση με τους απογόνους των οποίων ο πατέρας είχε εκτεθεί σε λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη. Στα δεδομένα από τις τρεις χώρες, NO, SE και DK, υπήρχε μία εμφανής, αν και όχι σημαντική, τάση για αυξημένο κίνδυνο NDD (συμπεριλαμβανομένων των ASD) και τα συνδυασμένα δεδομένα από αυτές τις τρεις χώρες κατέδειξαν μία οριακά στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών συγχυτικών παραγόντων αναφορικά με τις ενδείξεις και τις διαφορές στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων έκθεσης, μαζί με τις (περιορισμένες) πληροφορίες από άλλες πηγές, καθώς και τις παρατηρήσεις εξωτερικών ενδιαφερομένων μερών και κλινικών εμπειρογνομώνων, η PRAC θεώρησε τον κίνδυνο ως «δυνητικό» (δηλ., δεν έχει τεκμηριωθεί η αιτιολογική συσχέτιση).

Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα των NDD (συμπεριλαμβανομένων των ASD) και τον δια βίου αντίκτυπο στα παιδιά και τις οικογένειες, η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των αβεβαιοτήτων τους, θα πρέπει να κοινοποιηθούν στους ασθενείς και στους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και επιβεβαίωσε ότι τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα ήταν επαρκή για να δικαιολογήσουν τη λήψη προληπτικών μέτρων ανάλογων του κινδύνου, επίσης, εν όψει του επιβεβαιωμένου και υψηλότερου κινδύνου για παιδιά μετά από ενδομήτρια (*in utero*) έκθεση σε βαλπροϊκό. Η άποψη των κλινικών εμπειρογνομώνων και των ενδιαφερόμενων μερών επίσης ήταν υπέρ του συμπεράσματος της PRAC σχετικά με το αίτημα προς τους ΚΑΚ να εξετάσουν την αβεβαιότητα αυτού του δυνητικού κινδύνου, μέσω (νέων) πρόσθετων αναλύσεων (συμπεριλαμβανομένων αναλύσεων υποομάδων και διαστρωμάτωσης), στο πλαίσιο μίας νέας PASS κατηγορίας 1 με τα ενδεδειγμένα ορόσημα.

Εν όψει όλων των παραπάνω, όσον αφορά τους άνδρες ασθενείς, η PRAC συνέστησε την **επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος** των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό, έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνουν τα εξής:

- Συνιστάται η χορήγηση του βαλπροϊκού να ξεκινά και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας <ή> της διπολικής διαταραχής <ή της ημικρανίας>. Οι ειδικοί γενικά γνωρίζουν καλύτερα τις συνθήκες συνταγογράφησης και είναι σε καλύτερη θέση να

(επανα)αξιολογήσουν την ανάγκη έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με βαλπροϊκό ή την ανάγκη μετάβασης σε άλλη φαρμακευτική αγωγή, σε περίπτωση επιθυμίας ενός ασθενούς να τεκνοποιήσει.

- Την ανάγκη για τακτική επανεξέταση από έναν ειδικό, προκειμένου να αξιολογήσει εάν το βαλπροϊκό (εξακολουθεί να) είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία και να υπενθυμίσει στον άνδρα ασθενή τον δυνητικό κίνδυνο για NDD (συμπεριλαμβανομένων των ASD) με το βαλπροϊκό όταν χρησιμοποιείται κατά τη σύλληψη και να συζητήσει με τον άνδρα ασθενή εάν επιθυμεί να τεκνοποιήσει. Η ανάγκη και η συχνότητα αυτής της επανεξέτασης μπορεί να αποφασιστεί από τον ασθενή και τον ΕΥ, λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες και τις ατομικές συνθήκες κάθε ασθενούς.
- Πληροφορίες σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για NDD στους απογόνους των οποίων ο πατέρας έχει χρησιμοποιήσει βαλπροϊκό πέριξ της περιόδου της σύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης προς τους συνταγογράφοντες ιατρούς να ενημερώσουν τους ασθενείς σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο, να συζητήσουν σχετικά με την ανάγκη να εξετάζεται η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης από τους άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό (και από τη γυναίκα σύντροφό τους), να συνιστούν στους άνδρες ασθενείς να συμβουλευτούν τον ειδικό ιατρό που τους παρακολουθεί όταν σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν και πριν διακόψουν την αντισύλληψη και να εξετάζουν τη δυνατότητα εναλλακτικών φαρμακευτικών αγωγών σε περίπτωση που οι άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν. Στους άνδρες ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή να μη δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Διατίθενται εκπαιδευτικά υλικά για τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και τους ασθενείς. Στους άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς.

Η PRAC συνέστησε επίσης τα ακόλουθα **πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου**:

- Να επικαιροποιηθεί ο υφιστάμενος οδηγός για ΕΥ με μια ειδική ενότητα για άνδρες ασθενείς, προκειμένου οι ΕΥ να ενημερωθούν για τον δυνητικό κίνδυνο για NDD (συμπεριλαμβανομένων των ASD) μετά από έκθεση του πατέρα σε βαλπροϊκό και για τις συμβουλές που πρέπει να παρέχουν στους άνδρες ασθενείς και στις συντρόφους τους. Η επιτροπή συμφώνησε σε μια επικαιροποιημένη αγγλική «βασική έκδοση του οδηγού για ΕΥ» με μία ειδική ενότητα για τη χρήση του βαλπροϊκού σε άνδρες ασθενείς, προς συμπλήρωση της τρέχουσας έκδοσης, που επικεντρώνεται στο πρόγραμμα πρόληψης κύησης για κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Να επικαιροποιηθεί η κάρτα για τον ασθενή που λαμβάνει βαλπροϊκό με πληροφορίες σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για NDD μετά από έκθεση του πατέρα σε βαλπροϊκό. Αυτή η κάρτα, που είναι προσαρτημένη στην εξωτερική συσκευασία, διασφαλίζει τη διανομή των πληροφοριών σε όλους τους ασθενείς κάθε φορά που διανέμεται βαλπροϊκό. Επιπλέον, διευκολύνει τους φαρμακοποιούς να υπενθυμίζουν στους ασθενείς τους κινδύνους που σχετίζονται με το προϊόν χωρίς να χρειάζεται να διανέμουν οι ίδιοι υλικά.
- Έναν νέο, ειδικό οδηγό για άνδρες ασθενείς για την παροχή πληροφοριών και τη διευκόλυνση της συζήτησης σχετικά με τους κινδύνους. Καθώς στην υπάρχουσα κάρτα ασθενούς μπορούσαν να συμπεριληφθούν περιορισμένες μόνο πληροφορίες, η PRAC θεώρησε σημαντικό οι ασθενείς να είναι επαρκώς ενημερωμένοι για τον δυνητικό κίνδυνο για τους απογόνους όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται πέριξ της περιόδου της σύλληψης και συνέστησε ένα τρόπο ελαχιστοποίησης αυτού του κινδύνου. Ο οδηγός ασθενούς θα πρέπει να εξηγεί τα διαθέσιμα στοιχεία, τις αβεβαιότητες σχετικά με τον κίνδυνο και τις λεπτομερείς εκτιμήσεις για τη χρήση βαλπροϊκού σε άνδρες ασθενείς. Καθώς τα βασικά μηνύματα που πρέπει να αναφέρονται σε αυτό το εκπαιδευτικό υλικό (ΕΥ) για άνδρες ασθενείς διαφέρουν από τα βασικά μηνύματα που αναφέρονται στο υλικό για τις γυναίκες, η PRAC έκρινε απαραίτητο να υπάρχει ξεχωριστός οδηγός για τους άνδρες ασθενείς.

Η PRAC συνέστησε τη διανομή μίας επιστολής «**DHPC**» για την ενημέρωση των ΕΥ σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο του βαλπροϊκού σε άνδρες ασθενείς, την ανάγκη για ενημέρωση των υφιστάμενων ανδρών χρηστών βαλπροϊκού για τον δυνητικό κίνδυνο και την ανάγκη να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναξιολόγησης της θεραπείας σε αυτούς τους άνδρες ασθενείς, τις προτεινόμενες συστάσεις και τις επικαιροποιήσεις των ΠΙ.

Όλοι οι ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλουν ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ, εντός 3 μηνών μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας EMEA-H-N-PSR-J-0043, που να αναφέρει ότι η PASS για την πατρική έκθεση ολοκληρώθηκε και να αντικατοπτρίζει αναλόγως τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης και όλα τα συνήθη και πρόσθετα RMM που συμφωνήθηκαν από την PRAC στην τρέχουσα διαδικασία. Στο έγγραφο θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί η νέα PASS κατηγορίας 1, όπως συνιστάται παραπάνω.

Περαιτέρω ενέργειες για τους ΚΑΚ:

- Συνιστάται θερμά στους ΚΑΚ να δημοσιεύσουν τα αποτελέσματα αυτής της PASS σε ένα επιστημονικό περιοδικό: η κοινοποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης θα ήταν χρήσιμη και σχετική για τη διεξαγωγή μελλοντικής έρευνας.
- Αναφορικά με τις πρόσθετες αναλύσεις, θα πρέπει να παρασχεθεί ένα πρωτόκολλο μελέτης για αξιολόγηση και έγκριση από την PRAC εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωση της τρέχουσας διαδικασίας. Οι πρόσθετες αναλύσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται στο πλαίσιο μιας νέας PASS κατηγορίας 1, που θα καλύπτει τα ερωτήματα που αναφέρονται στο AR της PRAC:

Περαιτέρω ενέργειες για τις Εθνικές Αρχές (ΕΑΑ):

Για την ενίσχυση της ευαισθητοποίησης στην κλινική πρακτική, οι ΕΑΑ θα μπορούσαν να εξετάσουν πρόσθετα εργαλεία (συμπεριλαμβανομένων των σχετικών επιστημονικών περιοδικών) και προσαρμοσμένες πρωτοβουλίες σε εθνικό επίπεδο για τη διάδοση των πληροφοριών σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας λαμβάνει θεραπεία με βαλπροϊκό και των συμβουλών για τους ΕΥ και τους ασθενείς.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία βαλπροϊκό και αναφέρεται(-ονται) στην τελική έκθεση της PASS, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βαλπροϊκό παραμένει αμετάβλητη υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών που αναφέρονται παραπάνω.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που αναφέρονται σε αυτή την τελική έκθεση της PASS πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν).

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία βαλπροϊκό, στις παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.6 της ΠΧΤΠ και στις παραγράφους 2 και 3 του ΦΟΧ (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

[...]

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

[...]

Κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η χορήγηση του <επινοηθείσα ονομασία> πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας <ή> της διπολικής διαταραχής ή της < ημικρανίας>. Το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι αναποτελεσματικές ή μη ανεκτές.

Το βαλπροϊκό συνταγογραφείται και διανέμεται σύμφωνα με το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης για το Βαλπροϊκό (παράγραφοι 4.3 και 4.4).

Το όφελος και ο κίνδυνος θα πρέπει να επανεξετάζονται προσεκτικά σε τακτικές αξιολογήσεις της θεραπείας.

Κατά προτίμηση, το βαλπροϊκό πρέπει να συνταγογραφείται ως μονοθεραπεία και στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, εάν είναι δυνατό σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η ημερήσια δόση πρέπει να χωρίζεται σε τουλάχιστον δύο μεμονωμένες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

Άνδρες

Συνιστάται η χορήγηση του <επινοηθείσα ονομασία> να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας <ή> της διπολικής διαταραχής <ή της ημικρανίας> (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

[...]

Τρόπος χορήγησης

[...]

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης

Το βαλπροϊκό έχει υψηλή πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης και τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως *in utero*, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.6).

Το <επινοηθείσα ονομασία> αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

Θεραπεία της επιληψίας

- στην κύηση, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Θεραπεία της διπολικής διαταραχής <και ως προφυλακτική αγωγή για τις κρίσεις ημικρανίας>

- στην κύηση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης:

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να διασφαλίζει ότι

- σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι μεμονωμένες περιπτώσεις, με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, να διασφαλίζεται η δέσμευσή της, να συζητούνται οι θεραπευτικές επιλογές και να διασφαλίζεται η κατανόηση των κινδύνων και των μέτρων που απαιτούνται για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.
- η πιθανότητα για κύηση αξιολογείται σε όλες τις γυναίκες ασθενείς.
- η ασθενής έχει κατανοήσει και αναγνωρίσει τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους αυτών των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται στο βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να υποβληθεί σε έλεγχο κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως απαιτείται.
- η ασθενής έχει λάβει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη και είναι σε θέση να συμμορφωθεί με την ανάγκη να χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη (για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στην παραπομπή για την αντισύλληψη σε αυτήν τη συσκευασία) χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για τακτική (τουλάχιστον ετήσια) ανασκόπηση της θεραπείας από έναν ειδικό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής <ή της ημικρανίας>.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί τον γιατρό της μόλις σχεδιάσει την κύηση προκειμένου να εξασφαλίσει έγκαιρη συζήτηση και μετάβαση σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν διακοπεί η αντισύλληψη.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευθεί επειγόντως τον γιατρό της σε περίπτωση κύησης.
- η ασθενής έχει λάβει τον οδηγό ασθενούς.
- η ασθενής έχει αναγνωρίσει ότι έχει κατανοήσει τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού (Ετήσιο Έντυπο Γνωστοποίησης Κινδύνου).

Αυτές οι προϋποθέσεις αφορούν επίσης τις γυναίκες που δεν είναι σεξουαλικά ενεργές εκτός εάν ο συνταγογράφων ιατρός θεωρήσει ότι υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος κύησης.

Κορίτσια

- Οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών καταλαβαίνουν την ανάγκη να επικοινωνήσουν με τον ειδικό όταν το κορίτσι που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό εμφανίσει εμμηναρχή.
- Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να διασφαλίζει ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών που εμφανίζουν εμμηναρχή έχουν ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους αυτών των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- Σε ασθενείς που εμφανίζουν εμμηναρχή, ο συνταγογράφων ειδικός πρέπει να επανεξετάζει την ανάγκη για θεραπεία με βαλπροϊκό ετησίως και να εξετάζει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν το βαλπροϊκό είναι η μόνη κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να συζητηθεί η ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης και όλων των άλλων κριτηρίων του προγράμματος πρόληψης κύησης. Θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια από τον ειδικό για να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία στα κορίτσια πριν φτάσουν στην ενηλικίωση.

Έλεγχος εγκυμοσύνης

Η κύηση πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό. Η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εάν χωρίς αρνητικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία κύησης (δοκιμασία κύησης με δείγμα πλάσματος), που επιβεβαιώνεται από πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, για να αποκλειστεί η ακούσια χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, στις οποίες συνταγογραφείται βαλπροϊκό, πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό. Σε αυτές τις ασθενείς, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της κύησης και θα πρέπει να παραπέμπονται για συμβουλές αντισύλληψης εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (κατά προτίμηση μια ανεξάρτητη από τον χρήστη μορφή, όπως ένα ενδομήτριο σπείραμα ή εμφύτευμα) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου

φραγμού. Οι μεμονωμένες περιπτώσεις θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογούνται κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, προκειμένου να διασφαλιστεί η εμπλοκή της και η συμμόρφωσή της με τα επιλεγέντα μέτρα. Ακόμα κι εάν έχει αμηνόρροια πρέπει να ακολουθηθεί όλες τις συμβουλές για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα

Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού (βλ. παράγραφο 4.5). Οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) κατά την έναρξη ή τη διακοπή των προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα.

Αντίθετα, το βαλπροϊκό δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Ετήσιες ανασκοπήσεις της θεραπείας από ειδικό

Ο ειδικός θα πρέπει να επανεξετάζει τουλάχιστον ετησίως αν το βαλπροϊκό είναι η καταλληλότερη θεραπεία για την ασθενή. Ο ειδικός θα πρέπει να συζητά το ετήσιο έντυπο αναγνώρισης κινδύνου κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης και να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει το περιεχόμενό του.

Προγραμματισμός κύησης.

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επαναξιολογήσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Για την ένδειξη της <διπολικής διαταραχής> <και> <της ημικρανίας>, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της <διπολικής διαταραχής> <ημικρανίας> πρέπει να τη συμβουλέψει και η θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να διακοπεί και αν απαιτείται, να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.

Σε περίπτωση κύησης

Εάν μια γυναίκα που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να παραπεμφθεί αμέσως σε ειδικό για να επαναξιολογήσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές επιλογές. Οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στην <τερατολογία> {να προσαρμοστεί ανάλογα με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης} για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

Ο φαρμακοποιός πρέπει να διασφαλίζει ότι

- η κάρτα ασθενούς παρέχεται με κάθε χορήγηση βαλπροϊκού και οι ασθενείς κατανοούν το περιεχόμενό της.
- στις ασθενείς παρέχεται η συμβουλή να μη σταματήσουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν ειδικό σε περίπτωση προγραμματισμένης ή υποψίας κύησης.

Εκπαιδευτικά υλικά

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας έχει παράσχει εκπαιδευτικά υλικά για την ενίσχυση των προεδοποιήσεων και την παροχή καθοδήγησης σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τις λεπτομέρειες του προγράμματος πρόληψης κύησης, προκειμένου να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της κύησης. Θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς και μια κάρτα ασθενούς σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν βαλπροϊκό.

Κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης της θεραπείας με βαλπροϊκό από τον ειδικό ιατρό θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ετήσιο έντυπο αναγνώρισης κινδύνου.

Χρήση σε άνδρες ασθενείς

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.6) και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό εξακολουθεί να είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της <επιληψίας> <διπολικής διαταραχής> <ή> <ημικρανίας>, κατά περίπτωση.

Διατίθενται εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας και άνδρες ασθενείς. Στους άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς.

[...]

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

[...]

Τερατογένεση και διαταραχές της ανάπτυξης από την ενδομήτρια έκθεση

Κίνδυνος έκθεσης κατά την κύηση που σχετίζεται με το βαλπροϊκό

Στις γυναίκες, Ή τόσο η μονοθεραπεία με βαλπροϊκό, όσο και η πολυθεραπεία με βαλπροϊκό, συμπεριλαμβανομένων άλλων αντιεπιληπτικών, συχνά σχετίζονται με εκβάσεις μη φυσιολογικής κύησης. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών τόσο με τη μονοθεραπεία βαλπροϊκού όσο και με την πολυθεραπεία σε σύγκριση με τον πληθυσμό που δεν εκτέθηκε σε βαλπροϊκό.

Έχει αποδειχθεί ότι το βαλπροϊκό διαπερνά το φραγμό του πλακούντα σε είδη ζώων και στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.2).

Στα ζώα: έχει καταδειχθεί τερατογένεση στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Συγγενείς δυσπλασίες από την ενδομήτρια έκθεση

[...]

Νευροαναπτυξιακές διαταραχές από την ενδομήτρια έκθεση

[...]

Εάν μία γυναίκα σχεδιάζει κύηση

[...]

Έγκυες γυναίκες

[...]

Κίνδυνος για το νεογνό

[...]

Άνδρες και δυνητικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 3 σκανδιναβικές χώρες διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά (ηλικίας 0 έως 11 ετών) που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία, με συγκεντρωτική προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος για NDD κυμαινόταν μεταξύ 4,0% και 5,6% στην ομάδα της θεραπείας με βαλπροϊκό έναντι 2,3% έως 3,2% στη σύνθετη ομάδα της θεραπείας με λαμοτριγίνη/λεβετιρακετάμη. Η μελέτη δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να διερευνήσει τις συσχετίσεις με συγκεκριμένους υποτύπους NDD και οι περιορισμοί της μελέτης περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες αναφορικά με τις ενδείξεις και τις διαφορές στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων έκθεσης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των παιδιών στην ομάδα του βαλπροϊκού κυμαινόταν μεταξύ 5,0 και 9,2 ετών σε σύγκριση με 4,8 και 6,6 έτη για τα παιδιά της ομάδας της λαμοτριγίνης/λεβετιρακετάμης. Συνολικά, υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη, ωστόσο ο αιτιολογικός ρόλος του βαλπροϊκού δεν επιβεβαιώνεται. Επιπλέον, η μελέτη δεν αξιολόγησε τον κίνδυνο για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας είχε διακόψει το βαλπροϊκό πάνω από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη (δηλ., επιτρέποντας νέα σπερματογένεση χωρίς έκθεση στο βαλπροϊκό).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της <επιληψίας> <διπολικής διαταραχής> <ημικρανίας>, κατά περίπτωση.

Θηλασμός
[...]

Γονιμότητα
[...]

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

[...]

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

[...]

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Σημαντική συμβουλή για τις γυναίκες

Διπολική διαταραχή <και> <ημικρανία>

- Για τη διπολική διαταραχή <και την> <ημικρανία>, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το <επινοηθείσα ονομασία> εάν είστε έγκυος.

Για τη διπολική διαταραχή <και την> <ημικρανία>, εάν είστε γυναίκα που μπορεί να αποκτήσει παιδί, δεν πρέπει να πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>, εκτός εάν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με <επινοηθείσα ονομασία>. Μη σταματήσετε να

παίρνετε το <επινοηθείσα ονομασία> ή την αντισύλληψη, έως ότου το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει περισσότερες συμβουλές.

Επιληψία

- Για την επιληψία, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το <επινοηθείσα ονομασία> εάν είστε έγκυος, εκτός εάν τίποτα άλλο δεν είναι αποτελεσματικό για εσάς.
- Για την επιληψία, εάν είστε γυναίκα που μπορεί να αποκτήσει παιδί, δεν πρέπει να πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>, εκτός εάν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας με <επινοηθείσα ονομασία>. Μη σταματήσετε να παίρνετε το <επινοηθείσα ονομασία> ή την αντισύλληψη, έως ότου το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει περισσότερες συμβουλές.

Οι κίνδυνοι του βαλπροϊκού όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ανεξάρτητα από τη νόσο για την οποία χρησιμοποιείται το βαλπροϊκό)

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε ένα μωρό ή είστε έγκυος.
- Το βαλπροϊκό ενέχει κίνδυνο εάν ληφθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όσο υψηλότερη είναι η δόση, τόσο μεγαλύτεροι είναι οι κίνδυνοι, αν και όλες οι δόσεις ενέχουν κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης του βαλπροϊκού σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας.
- Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες και μπορεί να επηρεάσει τη σωματική και διανοητική ανάπτυξη του παιδιού καθώς μεγαλώνει μετά τη γέννηση.
- Οι πιο συχνά αναφερόμενες γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν τη δισχιδή ράχη (κατά την οποία τα οστά της σπονδυλικής στήλης δεν έχουν αναπτυχθεί σωστά), δυσμορφίες του προσώπου και του κρανίου, δυσμορφίες της καρδιάς, των νεφρών, του ουροποιητικού συστήματος και των γεννητικών οργάνων, ανωμαλίες των άκρων και πολλαπλές σχετιζόμενες δυσπλασίες που προσβάλλουν διάφορα όργανα και μέρη του σώματος. Οι γενετικές ανωμαλίες μπορεί να προκαλέσουν αναπηρίες, οι οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές.
- Έχουν αναφερθεί προβλήματα ακοής ή κώφωση σε παιδιά που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Έχουν αναφερθεί οφθαλμικές δυσπλασίες σε παιδιά που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Αυτές οι οφθαλμικές δυσπλασίες ενδέχεται να επηρεάσουν την όραση.
- Εάν λαμβάνετε βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με άλλες γυναίκες να αποκτήσετε ένα παιδί με γενετικές ανωμαλίες για τις οποίες απαιτείται ιατρική αντιμετώπιση. Επειδή το βαλπροϊκό έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια, γνωρίζουμε ότι στις γυναίκες που λαμβάνουν βαλπροϊκό γύρω στα 11 μωρά σε κάθε 100 θα έχουν γενετικές ανωμαλίες. Αυτό συγκρίνεται με 2-3 μωρά σε κάθε 100 που γεννιούνται από γυναίκες που δεν έχουν επιληψία.
- Εκτιμάται ότι έως 30-40% των παιδιών προσχολικής ηλικίας των οποίων οι μητέρες έλαβαν βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδέχεται να έχουν προβλήματα με την πρώιμη ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία. Τα επηρεασμένα παιδιά μπορεί να αργήσουν να περπατήσουν και να μιλήσουν, να είναι λιγότερο ικανά διανοητικά από άλλα παιδιά και να έχουν δυσκολία με τη γλώσσα και τη μνήμη.
- Οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος διαγιγνώσκονται πιο συχνά σε παιδιά που έχουν εκτεθεί στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υπάρχουν στοιχεία ότι τα παιδιά που έχουν εκτεθεί στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν Διαταραχή Ελαττωματικής Προσοχής/ Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ).
- Πριν σας συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα σας έχει εξηγήσει τι μπορεί να συμβεί στο μωρό σας εάν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε βαλπροϊκό. Εάν αποφασίσετε αργότερα ότι θέλετε να αποκτήσετε παιδί, δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο ή τη μέθοδο αντισύλληψης έως ότου το συζητήσετε με τον γιατρό σας.
- Ορισμένα αντισυλληπτικά χάπια (τα αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν οιστρογόνα) μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του βαλπροϊκού στο αίμα σας. Βεβαιωθείτε ότι έχετε μιλήσει με το γιατρό σας σχετικά με τη μέθοδο αντισύλληψης που είναι πιο κατάλληλη για εσάς.
- Εάν είστε γονέας ή φροντιστής ενός κοριτσιού που λαμβάνει θεραπεία με βαλπροϊκό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό μόλις το παιδί σας που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό εμφανίσει εμμηναρχή.
- Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φυλλικού οξέος όταν προσπαθείτε να αποκτήσετε μωρό. Το φυλλικό οξύ μπορεί να μειώσει τον γενικό κίνδυνο δισχιδούς ράχης και πρόωρης αποβολής που υπάρχει για όλες τις εγκυμοσύνες. Ωστόσο, είναι απίθανο να μειώσει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού.

Επιλέξτε και διαβάστε τις καταστάσεις που ισχύουν για εσάς από τις καταστάσεις που περιγράφονται παρακάτω:

- **ΞΕΚΙΝΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>**
- **ΠΑΙΡΝΩ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> ΚΑΙ ΔΕΝ ΣΧΕΔΙΑΖΩ ΝΑ ΑΠΟΚΤΗΣΩ ΜΩΡΟ**
- **ΠΑΙΡΝΩ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΖΩ ΝΑ ΑΠΟΚΤΗΣΩ ΜΩΡΟ**
- **ΕΙΜΑΙ ΕΓΚΥΟΣ ΚΑΙ ΠΑΙΡΝΩ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>**

ΞΕΚΙΝΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ <επινοηθείσα ονομασία>

Εάν αυτή είναι η πρώτη φορά που σας συνταγογραφείται το <επινοηθείσα ονομασία>, ο γιατρός σας θα σας έχει εξηγήσει τους κινδύνους για ένα αγέννητο παιδί, εάν μείνετε έγκυος. Μόλις θα είστε σε θέση να αποκτήσετε παιδί, θα χρειαστεί να διασφαλίσετε ότι χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης χωρίς να τη διακόπτετε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής σας αγωγής με <επινοηθείσα ονομασία>. Συζητήστε με τον γιατρό σας ή με μία κλινική οικογενειακού προγραμματισμού εάν χρειάζεστε συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Βασικά μηνύματα:

- Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με <επινοηθείσα ονομασία> με το αποτέλεσμα ενός τεστ εγκυμοσύνης, που επιβεβαιώνεται από τον γιατρό σας.
- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας με <επινοηθείσα ονομασία>.
- Πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης. Ο γιατρός σας θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και μπορεί να σας παραπέμψει σε ειδικό για συμβουλές σχετικά την αντισύλληψη.
- Πρέπει να προγραμματίζετε τακτικές επισκέψεις (τουλάχιστον σε ετήσια βάση) σε έναν ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της διπολικής διαταραχής ή της επιληψίας <ή> <της ημικρανίας>. Κατά τη διάρκεια αυτής της επίσκεψης, ο γιατρός σας θα βεβαιώνει ότι γνωρίζετε καλά και έχετε κατανοήσει όλους τους κινδύνους και τις συμβουλές που σχετίζονται με τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θέλετε να αποκτήσετε μωρό.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

ΠΑΙΡΝΩ <επινοηθείσα ονομασία> ΚΑΙ ΔΕΝ ΣΧΕΔΙΑΖΩ ΝΑ ΑΠΟΚΤΗΣΩ ΜΩΡΟ

Εάν συνεχίζετε τη θεραπευτική αγωγή με <επινοηθείσα ονομασία> αλλά δεν σχεδιάζετε να αποκτήσετε ένα μωρό, διασφαλίστε ότι χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής σας αγωγής με <επινοηθείσα ονομασία>. Συζητήστε με τον γιατρό σας ή με μία κλινική οικογενειακού προγραμματισμού εάν χρειάζεστε συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Βασικά μηνύματα:

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας με <επινοηθείσα ονομασία>.
- Πρέπει να συζητήσετε σχετικά με την αντισύλληψη με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και μπορεί να σας παραπέμψει σε ειδικό για συμβουλές σχετικά την αντισύλληψη.
- Πρέπει να προγραμματίζετε τακτικές επισκέψεις (τουλάχιστον σε ετήσια βάση) σε έναν ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της διπολικής διαταραχής ή της επιληψίας <ή> <της ημικρανίας>. Κατά τη διάρκεια αυτής της επίσκεψης, ο γιατρός σας θα βεβαιώνει ότι γνωρίζετε καλά και έχετε κατανοήσει όλους τους κινδύνους και τις συμβουλές που σχετίζονται με τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θέλετε να αποκτήσετε μωρό.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

ΠΑΙΡΝΩ <επινοηθείσα ονομασία> ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΖΩ ΝΑ ΑΠΟΚΤΗΣΩ ΜΩΡΟ

Εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό, προγραμματίστε πρώτα ένα ραντεβού με τον γιατρό σας.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το <επινοηθείσα ονομασία> ή την αντισύλληψη, έως ότου το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει περισσότερες συμβουλές.

Τα μωρά που γεννιούνται από μητέρες οι οποίες έχουν λάβει βαλπροϊκό διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών και προβλημάτων στην ανάπτυξη, που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή ανικανότητα. Ο γιατρός σας θα σας παραπέμψει σε ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της διπολικής διαταραχής <της ημικρανίας> ή της επιληψίας, έτσι ώστε να μπορούν εγκαίρως να αξιολογηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Ο ειδικός μπορεί να κάνει κάποιες ενέργειες προκειμένου η εγκυμοσύνη σας να προχωρήσει όσο το δυνατόν πιο ομαλά και για να μειωθούν κατά το δυνατόν οποιοδήποτε κίνδυνοι για εσάς και το αγέννητο παιδί σας.

Ο ειδικός ενδέχεται να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση του <επινοηθείσα ονομασία>, ή να σας αλλάξει σε κάποιο άλλο φάρμακο ή να σταματήσει τη θεραπεία με <επινοηθείσα ονομασία> αρκετό καιρό πριν μείνετε έγκυος – αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι η νόσος σας είναι σταθερή.

Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φυλλικού οξέος όταν σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό. Το φυλλικό οξύ μπορεί να μειώσει τον γενικό κίνδυνο δισχιδούς ράχης και πρόωρης αποβολής που υπάρχει για όλες τις εγκυμοσύνες. Ωστόσο, είναι απίθανο να μειώσει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού.

Βασικά μηνύματα:

- Μη σταματήσετε να παίρνετε το <επινοηθείσα ονομασία> εκτός εάν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε.
- Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε τις μεθόδους αντισύλληψης προτού μιλήσετε με τον γιατρό σας και κάνετε από κοινού ένα πλάνο για να βεβαιωθείτε ότι η πάθησή σας ελεγχόμενη και οι κίνδυνοι για το μωρό σας είναι μειωμένοι.
- Προγραμματίστε πρώτα ένα ραντεβού με τον γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια αυτής της επίσκεψης, ο γιατρός σας θα βεβαιώνει ότι γνωρίζετε καλά και έχετε κατανοήσει όλους τους κινδύνους και τις συμβουλές που σχετίζονται με τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Ο γιατρός σας θα προσπαθήσει να σας αλλάξει το φάρμακο ή να διακόψει τη θεραπεία με <επινοηθείσα ονομασία> αρκετό καιρό πριν μείνετε έγκυος.
- Προγραμματίστε επείγοντως ένα ραντεβού με τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος

ΕΙΜΑΙ ΕΓΚΥΟΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

Μη σταματήσετε να παίρνετε το <επινοηθείσα ονομασία> εκτός εάν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε, καθώς η κατάστασή σας μπορεί να χειροτερέψει. Προγραμματίστε επείγοντως ένα ραντεβού με τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα σας δώσει περισσότερες συμβουλές.

Τα μωρά που γεννιούνται από μητέρες οι οποίες έχουν λάβει βαλπροϊκό διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών και προβλημάτων στην ανάπτυξη, που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή ανικανότητα.

Θα παραπεμφθείτε σε ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της διπολικής διαταραχής ή της επιληψίας, έτσι ώστε να μπορούν να αξιολογηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Στις εξαιρετικές περιπτώσεις που το <επινοηθείσα ονομασία> είναι η μόνη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα παρακολουθείστε πολύ στενά τόσο για τη διαχείριση της υποκείμενης κατάστασής σας όσο και για τον έλεγχο της ανάπτυξης του εμβρύου. Εσείς και ο σύντροφός σας μπορείτε να λάβετε συμβουλές και υποστήριξη σχετικά με την έκθεση στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ρωτήστε τον γιατρό σας για τη λήψη φυλλικού οξέος. Το φυλλικό οξύ μπορεί να μειώσει τον γενικό κίνδυνο δισχιδούς ράχης και πρόωρης αποβολής που υπάρχει για όλες τις εγκυμοσύνες. Ωστόσο, είναι απίθανο να μειώσει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού.

Βασικά μηνύματα:

- Προγραμματίστε επείγοντως ένα ραντεβού με τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος
- Μη σταματήσετε να παίρνετε το <επινοηθείσα ονομασία> εκτός εάν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε.
- Βεβαιωθείτε ότι έχετε παραπεμφθεί σε ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής <ή> <της ημικρανίας> έτσι ώστε να αξιολογήσει την ανάγκη για εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.
- Πρέπει να λάβετε διεξοδικές συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους του <επινοηθείσα ονομασία> κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της τερατογένεσης (γενετικές ανωμαλίες) και των διαταραχών της σωματικής και διανοητικής ανάπτυξης στα παιδιά.
- Βεβαιωθείτε ότι έχετε παραπεμφθεί σε ειδικό για προγεννητικό έλεγχο προκειμένου να ανιχνεύσει πιθανές εμφανίσεις ανωμαλιών.

[Η παρακάτω πρόταση θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με τις Εθνικές απαιτήσεις]

Βεβαιωθείτε ότι έχετε διαβάσει τον οδηγό για ασθενείς που θα λάβετε από τον γιατρό σας. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το Ετήσιο Έντυπο Γνωστοποίησης Κινδύνου και θα σας ζητήσει να το

υπογράψετε και να το κρατήσετε. Θα λάβετε επίσης μία Κάρτα Ασθενούς από τον φαρμακοποιό σας για να σας υπενθυμίζει τους κινδύνους του βαλπροϊκού στην εγκυμοσύνη.

<Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή <του γιατρού> <ή> <του φαρμακοποιού> σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.>

Σημαντικές συμβουλές για άνδρες ασθενείς

Πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη λήψη βαλπροϊκού τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη ενός παιδιού

Μια μελέτη δείχνει πιθανό κίνδυνο διαταραχών στην κινητική και διανοητική ανάπτυξη (προβλήματα με την ανάπτυξη στην πρώιμη παιδική ηλικία) σε παιδιά που γεννιούνται από πατέρα που έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη. Σε αυτή τη μελέτη, περίπου 5 στα 100 παιδιά που γεννήθηκαν από πατέρα που έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό εμφάνισαν τέτοιες διαταραχές σε σύγκριση με περίπου 3 στα 100 παιδιά που γεννήθηκαν από πατέρα που έλαβε λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη (άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της νόσου σας). Ο κίνδυνος για τα παιδιά τα οποία γεννιούνται από πατέρα που διέκοψε τη θεραπεία με βαλπροϊκό 3 μήνες (ο χρόνος που απαιτείται για να σχηματιστεί νέο σπέρμα) ή περισσότερο πριν από τη σύλληψη δεν είναι γνωστός. Η μελέτη έχει περιορισμούς και, επομένως, δεν είναι σαφές εάν ο αυξημένος κίνδυνος διαταραχών στην κινητική και διανοητική ανάπτυξη που υποδηλώνει αυτή η μελέτη προκαλείται από το βαλπροϊκό. Η μελέτη δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να δείξει ποιο συγκεκριμένο είδος διαταραχής στην κινητική και διανοητική ανάπτυξη κινδυνεύουν να εμφανίσουν τα παιδιά.

Ως προληπτικό μέτρο, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα ακόλουθα:

- **Τον πιθανό κίνδυνο για τα παιδιά που γεννιούνται από πατέρα που έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό**
- **Την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης από εσάς και από τη σύντροφό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας**
- **Την ανάγκη να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας όταν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί και πριν σταματήσετε την αντισύλληψη**
- **Τη δυνατότητα χρήσης άλλων θεραπειών για την αντιμετώπιση της νόσου σας, ανάλογα με την κατάστασή σας**

Μη δωρίζετε σπέρμα όταν παίρνετε βαλπροϊκό και για 3 μήνες μετά τη διακοπή του βαλπροϊκού.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να αποκτήσετε μωρό.

Εάν η σύντροφό σας μείνει έγκυος ενώ χρησιμοποιούσατε βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη και έχετε ερωτήσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία σας, τα συμπτώματά σας μπορεί να επιδεινωθούν.

Θα πρέπει να πραγματοποιείτε τακτικά ραντεβού με τον συνταγογράφοντα γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια αυτής της επίσκεψης ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση του βαλπροϊκού και τη δυνατότητα χρήσης άλλων θεραπειών για την αντιμετώπιση της νόσου σας, ανάλογα με την κατάστασή σας.

Βεβαιωθείτε ότι έχετε διαβάσει τον οδηγό για ασθενείς που θα λάβετε από τον γιατρό σας. Θα λάβετε επίσης μία Κάρτα Ασθενούς από τον φαρμακοποιό σας για να σας υπενθυμίζει τους πιθανούς κινδύνους του βαλπροϊκού.

3. Πώς να πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>

[...]

Κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η θεραπεία με <επινοηθείσα ονομασία> πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από γιατρό που ειδικεύεται στη διαχείριση της <επιληψίας> <ή> <της διπολικής διαταραχής> ή <της ημικρανίας> .

Άνδρες ασθενείς

Συνιστάται η χορήγηση του <επινοηθείσα ονομασία> να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας <ή> της διπολικής διαταραχής <ή της ημικρανίας>- βλ. παράγραφο 2 Σημαντικές συμβουλές για άνδρες ασθενείς

Παράρτημα ΙΙΙ
Όροι για την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας

Όροι της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βαλπροϊκό και συγγενών ουσιών

Ο (οι) Κάτοχος(-οι) της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να εκπληρώσουν τις ακόλουθες υποχρεώσεις εντός του καθορισμένου χρονικού πλαισίου:

<p>Οι ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων με ουσίες που σχετίζονται με το βαλπροϊκό θα πραγματοποιήσουν μία νέα μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτης ασφάλειας για να παράσχουν τα αποτελέσματα των πρόσθετων αναλύσεων που ζητήθηκαν στο πλαίσιο της εκτίμησης των αποτελεσμάτων της μελέτης EUPAS34201, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση της έκθεσης του πατέρα στο βαλπροϊκό με τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού) στους απογόνους.</p> <p>Πρωτόκολλο που πρέπει να υποβληθεί στην PRAC σύμφωνα με το Άρθρο 107n (1) της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ:</p> <p>Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί στην PRAC:</p>	<p>Εντός 6 μηνών από τη γνώμη της CMDh / την απόφαση της επιτροπής.</p> <p>Εντός 1 έτους από την έγκριση του πρωτοκόλλου της μελέτης.</p>
<p>Οι ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων με ουσίες που σχετίζονται με το βαλπροϊκό θα αναπτύξουν και θα υποβάλουν εκπαιδευτικά υλικά σύμφωνα με τα συμφωνημένα βασικά στοιχεία. Αυτά τα υλικά θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι συνταγογράφοντες ιατροί είναι ενήμεροι και οι ασθενείς κατανοούν τον δυνητικό κίνδυνο που σχετίζεται με την έκθεση του πατέρα στο βαλπροϊκό.</p> <p>Αυτά τα υλικά πρέπει να υποβληθούν στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:</p>	<p>Εντός 3 μηνών από τη γνώμη της CMDh / την απόφαση της επιτροπής.</p>
<p>Όλοι οι ΚΑΚ θα πρέπει να επικαιροποιήσουν το ΣΔΚ τους και να το υποβάλουν στις σχετικές εθνικές Αρμόδιες Αρχές μέσω της κατάλληλης διαδικασίας.</p> <p>Το ΣΔΚ θα πρέπει να αναφέρει τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none">- Τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά που γεννήθηκαν από πατέρα που έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό πριν από τη σύλληψη ως σημαντικό δυνητικό κίνδυνο- Ότι ολοκληρώθηκε η PASS κατηγορίας 1 για την έκθεση του πατέρα- Τη νέα μελέτη κατηγορίας 1 προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση της έκθεσης του πατέρα στο βαλπροϊκό με τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού) στους απογόνους.- Τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού σε άνδρες ασθενείς:<ul style="list-style-type: none">o Οδηγός ασθενούς για άνδρες ασθενείς	<p>Εντός 3 μηνών από τη γνώμη της CMDh / την απόφαση της επιτροπής.</p>

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ Επικαιροποιημένη βασική έκδοση του οδηγού για ΕΥ○ Επικαιροποιημένη βασική έκδοση της κάρτας ασθενούς | |
|---|--|

Παράρτημα IV

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2024
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	11 Μαρτίου 2024
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	09 Μαΐου 2024