

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a valproát hatóanyagot tartalmazó és az engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat (PASS) végső jelentése által érintett gyógyszer(ek)re vonatkozó, beavatkozással nem járó, előírt PASS vizsgálat végső jelentésének értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a 2018-ban lezárult Article 31 referral keretében az Európai Unió (EU) területén a valproátot tartalmazó gyógyszer(ek) forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai számára előírt engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat (PASS) végső jelentésének eredményeit, valamint az eddigi nem klinikai és szakirodalmi adatokat, és a külső érdekelt felek (köztük a betegek képviselőinek és az egészségügyi szakemberek szervezeteinek) és azoknak a klinikai szakértőknek az észrevételeit, akik tagjai voltak a neurológiai tudományos tanácsadó csoportnak (scientific advisory group: SAG), a 2024. január 8-11-én tartott plenáris ülésen született megállapodásnak megfelelően a PRAC egyetértett abban, hogy:

A dániai (DK), svéd (SE) és norvég (NO) adatbázisok felhasználásával végzett populációalapú, retrospektív kohorszvizsgálat eredményei, amelyet az apai valproát-expozíció és a gyermeknél kialakuló idegrendszeri fejlődési rendellenességek (neurodevelopmental disorders: NDD) kockázatának értékelésére végeztek, beleértve az autizmuspektrum-zavarokat (autism spectrum disorders: ASD), valamint a veleszületett rendellenességeket (congenital malformations: CM) is, az idegrendszeri fejlődési rendellenességek (beleértve az autizmuspektrum-zavarokat is) kialakulásának fokozott kockázatára utaltak, ugyanakkor nem volt különbség a veleszületett rendellenességek kockázatát tekintve azoknál az utódoknál, akiknél az apa valproát-expozíciónak volt kitéve, összehasonlítva azon utódokkal, akiknél az apa lamotrigin- vagy levetiracetám-expozíciónak volt kitéve. A három különböző országban nem szignifikáns mértékben ugyan, de a norvég, svéd és dán adatok alapján nyilvánvaló volt az idegrendszeri fejlődési rendellenességek (beleértve az autizmuspektrum-zavarokat is) megnövekedett kockázatának tendenciája, és a három ország összesített adatai statisztikai szignifikancia szempontjából határértéken lévő mértékben megnövekedett kockázatot mutattak. Figyelembe véve azonban a vizsgálat korlátait, beleértve a javallatok és az expozíciós csoportok közötti utánkövetési idő különbségei által okozott esetleges zavaró tényezőket, és a más forrásokból származó (korlátozott) információkat, valamint a külső érdekelt felek és klinikai szakértők észrevételeit, a kockázatot a PRAC lehetségesnek tekintette (azaz az ok-okozati összefüggést nem állapították meg).

Figyelembe véve idegrendszeri fejlődési rendellenességek (beleértve az autizmuspektrum-zavarokat is) súlyosságát, valamint a gyermekekre és a családokra gyakorolt egész életen át tartó hatásait, a PRAC arra a következtetésre is jutott, hogy a vizsgálati eredményeket, beleértve azok bizonytalanságait is, közölni kell a betegekkel és az egészségügyi szakemberekkel, és megerősítette, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok elegendőek voltak a kockázatarányos óvintézkedések alkalmazására, tekintettel az *in utero* valproát-expozíciónak kitett gyermekeknél igazolt, és magasabb kockázatra is. A klinikai szakértőktől és az érdekelt felektől kapott észrevételek szintén alátámasztották a PRAC következtetését a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjaihoz intézett azon kéressel kapcsolatban, hogy egy új 1. kategóriájú PASS részeként egy megfelelő szakaszokkal rendelkező vizsgálatban további (új) elemzésekkel (beleértve az alcsoport-analíziseket és -rétegezéseket is) foglalkozzanak ennek a lehetséges kockázatnak a megalapozottságával.

A fentiek fényében a férfi betegekkel kapcsolatban a PRAC javasolja a valproátot tartalmazó gyógyszer(ek) **kísérőiratainak frissítését** a következők értelmében:

- Javasolt, hogy a valproát alkalmazásának elkezdését és felügyeletét az epilepszia <, > <vagy> bipoláris zavar <vagy migrén> kezelésében jártas szakorvos végezze. Általában a szakorvosok ismerik legjobban a gyógyszer felírásának feltételeit, és leginkább ők alkalmasak arra, hogy (újra)értékeljék a valproát-kezelés elkezdésének vagy folytatásának szükségességét, vagy más gyógyszerre való áttérés szükségességét, ha a beteg gyermeket szeretne nemzeni.

- Rendszeres szakorvosi felülvizsgálat szükségessége annak értékelésére, hogy (még mindig) a valproát-e a legmegfelelőbb kezelés, valamint annak érdekében, hogy a férfi beteget emlékeztessék az idegrendszeri fejlődési rendellenességek (beleértve az autizmuspektrum-zavarokat is) lehetséges kockázatára, ha a valproátot a fogantatás idején alkalmazzák, illetve annak átbeszélése, hogy a férfi beteg szeretne-e gyermeket nemzeni. Ezeknek a felülvizsgálatoknak a szükségességéről és gyakoriságáról a beteg és az egészségügyi szakember határozhat, figyelembe véve a beteg szükségleteit és egyéni körülményeit.
- Tájékoztatást kell adni arról, hogy az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásának lehetséges kockázata olyan utódoknál, akiknek az édesapja a fogantatás körüli időszakban valproátot alkalmazott. Ajánlott a gyógyszer felíró orvosoknak is javasolni, hogy tájékoztassák a betegeket a lehetséges kockázatról, továbbá az is, hogy megbeszéljék a valproátot alkalmazó férfi betegekkel (és nőpartnerükkel) a hatékony fogamzásgátlás szükségességét. Tanácsolják továbbá a férfi betegeknek, hogy forduljanak szakorvoshoz, ha gyermeket szeretnének nemzeni, illetve mielőtt abbahagynák a fogamzásgátlást, valamint hogy a kezelőorvosok mérlegeljék annak lehetőségét, van-e más kezelési alternatíva a valproátot alkalmazó férfi betegek számára, akik gyermeket szeretnének nemzeni. A férfi betegeknek azt is tanácsolni kell, hogy ne adományozzanak spermát a valproát-kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követően még legalább 3 hónapig.
- Oktatóanyagokat tesznek elérhetővé az egészségügyi szakemberek és a betegek számára. A valproátot alkalmazó férfi betegek számára is biztosítani kell a betegeknek szóló útmutatót.

A PRAC javasolja továbbá az alábbi **kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedéseket**:

- Az érvényben lévő Egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót frissíteni kell egy külön szakasszal a férfi betegekre vonatkozóan, az orvosoknak szóló tájékoztatással az idegrendszeri fejlődési rendellenességek (beleértve az autizmuspektrum-zavarokat is) lehetséges kockázatáról az apai valproát-expozíciót követően, valamint a férfi betegeknek és nőpartnerüknek adandó tanácsokkal. A bizottság elfogadja az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a valproát férfi betegeknel történő alkalmazásáról szóló külön szakasszal frissített angol nyelvű alap- (core) változatát a jelenlegi változat – amely a fogamzóképes leányok és nők terhességmegelőző programjára összpontosít – kiegészítésére.
- A valproát-betegkártyát frissíteni kell az apai valproát-expozíciót követően kialakuló idegrendszeri fejlődési rendellenességek lehetséges kockázatára vonatkozó információval. Ez a külső csomagoláshoz illesztett kártya biztosítja, hogy az információ minden beteghez eljusson a gyógyszer expedálásakor minden alkalommal. Ezen túlmenően megkönnyíti a gyógyszerész számára, hogy emlékeztesse a beteget a gyógyszerrel kapcsolatos kockázatokra az oktatóanyagok külön terjesztése nélkül.
- Egy új, férfi betegeknek szóló útmutató, amely tájékoztat a kockázatokról és megkönnyíti azok megbeszélését. Mivel csak korlátozott mennyiségű információt lehet beilleszteni a betegkártya érvényben lévő szövegébe, a PRAC kiemelkedően fontosnak tartotta, hogy a betegek megfelelő tájékoztatást kapjanak az utódokat érintő lehetséges kockázatokról, ha a valproátot a fogantatás ideje körül alkalmazzák, és kapjanak tanácsot arra vonatkozóan, hogyan lehet csökkenteni ezt a kockázatot. A betegeknek szóló útmutatónak ismertetnie kell a rendelkezésre álló bizonyítékokat, a kockázattal kapcsolatos bizonytalanságokat, és a valproát férfi betegeknel történő alkalmazásának részletes szempontjait. Mivel a férfi betegeknek szóló oktatóanyag legfontosabb üzenetei eltérnek a nőknek szóló anyagban tárgyalt kulcsfontosságú üzenetektől, a PRAC szükségesnek tartotta egy külön útmutató kidolgozását a férfi betegek számára.

A PRAC **DHPC** terjesztését javasolta, amiben tájékoztatják az egészségügyi szakembereket a valproát férfi betegeket érintő lehetséges kockázatáról, annak szükségességéről, hogy a jelenleg valproátot alkalmazó férfi betegeket tájékoztassák a lehetséges kockázatról, és arról, hogy ezeknél a férfi betegeknel fontolóra kell venni a kezelés felülvizsgálatát, valamint a PRAC által javasolt ajánlásokról és a kísérőiratok frissítéséről.

Minden forgalomba hozatali engedély jogosultjának az EMEA-H-N-PSR-J-0043 eljárás lezárulását követő 3 hónapon belül frissített kockázatkezelési tervet (RMP) kell benyújtania, amely tartalmazza az apai PASS vizsgálat elvégzésének tényét, ennek a vizsgálatnak az eredményeit, valamint az összes rutin és kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedést a PRAC által a jelenlegi eljárásban jóváhagyottaknak megfelelően. A fentebb javasolt új 1. kategóriájú PASS vizsgálatnak ugyancsak szerepelnie kell a dokumentumban.

#### **További intézkedések a forgalomba hozatali engedély jogosultjai részéről:**

- A forgalombahozatali engedélyek jogosultjait határozottan arra ösztönzik, hogy a PASS vizsgálat eredményeit tudományos folyóiratban tegyék közzé: a vizsgálati eredmények megosztása hasznos és releváns lenne a jövőbeli kutatások szempontjából.
- A további elemzések tekintetében a jelenlegi eljárás véglegesítését követő 6 hónapon belül vizsgálati protokollt kell a PRAC rendelkezésére bocsátani felülvizsgálat és jóváhagyás céljából. A további analíziseket az új 1. kategóriájú PASS részeként kell elvégezni, a PRAC értékelési jelentésében (Assessment Report: AR) felsorolt kérdések megválaszolásával.

#### **További intézkedések a nemzeti hatóságok részéről:**

A klinikai gyakorlatban a tudatosság növelése érdekében az illetékes nemzeti hatóság fontolóra vehet további eszközöket (beleértve a releváns folyóiratokat) és személyre szabott kezdeményezéseket nemzeti szinten, hogy elősegítse a valproáttal kezelt apák gyermekeinél fellépő idegrendszeri fejlődési rendellenességek lehetséges kockázatára vonatkozó információk terjesztését, valamint az egészségügyi szakemberek és betegek számára adott tanácsokat.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

#### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A valproát hatóanyagot tartalmazó és a PASS vizsgálat végső jelentése által érintett gyógyszerek vizsgálati eredményeire vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a fent említett gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint a jelen végső PASS jelentés által érintett készítmények forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) módosítani kell.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva).

Az alábbi módosítások javasoltak a valproát hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban, az alkalmazási előírás 4.2, 4.4 és 4.6 pontjában, és a betegtájékoztató 2. és 3. pontjában (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva).

## **Alkalmazási előírás**

[...]

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

[...]

#### Leánygyermek és fogamzóképes nők

A(z) {gyógyszer neve}-kezelést az epilepszia <,><vagy> bipoláris zavar <vagy migrén> kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdeni és felügyelni. A valproát nem alkalmazható leánygyermeknél és fogamzóképes nőknél, kivéve, ha az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók.

A valproát felírása és expedálása a Valproát Terhességmegelőző programnak megfelelően történik (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kezelés rendszeres felülvizsgálatakor az előnyöket és a kockázatokat alaposan mérlegelni kell.

A valproátot lehetőleg monoterápiaként kell felírni, a legkisebb hatásos dózisban, amennyiben lehetséges, retard gyógyszerformában. A napi dózist legalább két egyszeri dózissra kell elosztani (lásd 4.6 pont).

#### Férfiak

**Javasolt, hogy a(z) {gyógyszer neve} alkalmazásának elkezdését és felügyeletét az epilepszia <,><vagy> bipoláris zavar <vagy migrén> kezelésében jártas szakorvos végezze (lásd 4.4 és 4.6 pont).**

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

[...]

#### Az alkalmazás módja

[...]

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### **Terhességmegelőző program**

A valproát nagy teratogén potenciállal rendelkezik és az *in utero* valproát-expozíciónak kitett gyermekeknél magas a veleszületett fejlődési rendellenességek és az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázata (lásd 4.6 pont).

A(z) {gyógyszer neve} alkalmazása a következő esetekben ellenjavallt:

#### Epilepszia kezelésében:

- terhesség alatt, kivéve, ha nincs megfelelő alternatív kezelés (lásd 4.3 és 4.6 pont).
- fogamzóképes nők esetében, kivéve, ha teljesülnek a Terhességmegelőző program feltételei (lásd 4.3 és 4.6 pont).

#### Bipoláris zavar kezelésében <és migrénes rohamok megelőzésében>:

- terhesség alatt (lásd 4.3 és 4.6 pont).
- fogamzóképes nők esetében, kivéve, ha teljesülnek a Terhességmegelőző program feltételei (lásd 4.3 és 4.6 pont).

A Terhességmegelőző program feltételei:

A gyógyszer felíró orvosnak ügyelnie kell arra, hogy

- minden esetben kellően mérlegelje az egyedi körülményeket, a beteg beleegyezésének biztosítása érdekében vonja őt be a megbeszélésbe, vitassák meg a kezelési lehetőségeket, és hogy a beteg biztosan megértse a kockázatokat, és a kockázatok minimalizálásához szükséges intézkedéseket;
- a terhesség lehetőségét minden nőbetegnél értékelte;
- a beteg megértette és tudomásul vette a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázatait, beleértve e kockázatok mértékét is az *in utero* valproát-expozíciónak kitett gyermekekre nézve;
- a beteg megérti, hogy a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni nála, és a kezelés alatt is, amennyiben szükséges;
- a beteg tanácsadásban részesült a fogamzásgátlással kapcsolatban, és képes betartani, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon (a további részleteket lásd a bekeretezett figyelmeztetések Fogamzásgátlás alpontjában) a valproát-kezelés teljes időtartama alatt, megszakítás nélkül;
- a beteg megérti, hogy szükség van a kezelés rendszeres (legalább évente történő) felülvizsgálatára egy epilepszia, bipoláris zavar <vagy migrén> kezelésében jártas szakorvosnál;
- a beteg megérti, hogy szükség van arra, hogy amint gyermekvállalást tervez, felkeresse kezelőorvosát annak érdekében, hogy a fogantatást megelőzően, illetve a fogamzásgátlás abbahagyása előtt kellő idő álljon rendelkezésre az alternatív kezelési lehetőségek megvitatására és az átállásra;
- a beteg megérti annak fontosságát, hogy terhesség esetén azonnal keresse fel kezelőorvosát;
- a beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót;
- a beteg igazolta azt, hogy megértette a valproát-alkalmazással kapcsolatos kockázatokat és a szükséges óvintézkedéseket (Éves kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap).

Ezek a feltételek a jelenleg még szexuálisan nem aktív nőkre is vonatkoznak, kivéve, ha a gyógyszer felíró orvos úgy ítéli meg, hogy olyan nyomós okok állnak fenn, amelyek azt jelzik, hogy nem áll fenn a terhesség kockázata.

#### Leánygyermek

- A gyógyszer felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy a leánygyermek szülei/gondozói megértik azt, hogy amint a valproátot alkalmazó leánygyermek először menstruál, fel kell keresniük egy szakembert.
- A gyógyszer felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy a már menstruáló leánygyermek szülei/gondozói átfogó tájékoztatást kapnak a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázatairól – beleértve e kockázatok mértékét is – az *in utero* valproát-expozíciónak kitett gyermekeknél.
- A már menstruáló betegeknél, a gyógyszer felíró szakorvosnak évente újra kell értékelnie a valproát-kezelés szükségességét, és fontolóra kell vennie más kezelési lehetőségeket. Amennyiben a valproát az egyedüli megfelelő kezelés, meg kell beszélniük a hatékony fogamzásgátlás szükségességét, valamint a Terhességmegelőző program összes többi feltételét. A terhességet a valproát-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni. Nem kezdhető el a valproát-kezelés fogamzóképes nőknél negatív terhességi teszteredmény (plazmával végzett terhességi teszt) nélkül.

#### Terhességi teszt

A terhességet a valproát-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni. Nem kezdhető el a valproát-kezelés fogamzóképes nőknél egészségügyi szakember által igazolt, negatív terhességi teszteredmény (plazmával végzett terhességi teszt) nélkül, a terhesség alatti nem kívánt alkalmazás elkerülése érdekében.

#### Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek, akiknek valproátot írtak fel, a valproát-kezelés teljes ideje alatt megszakítás nélkül hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ezeknek a betegeknek átfogó tájékoztatást kell kapniuk a terhesség megelőzésére vonatkozóan, és a fogamzásgátlásra vonatkozó tanáccsal kell ellátni őket, ha nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. Legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert (lehetőleg egy felhasználófüggetlen módot, mint például méhen belüli eszközt vagy implantátumot), vagy a fogamzásgátlás két kiegészítő változatát – ideértve a barrier-módszert is – kell alkalmazniuk. A fogamzásgátló módszer kiválasztásakor minden esetben figyelembe kell venni az egyedi körülményeket, bevonva a beteget a megbeszélésbe annak biztosítása érdekében, hogy beleegyezzen és betartsa a választott módszert. Még akkor is követnie kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat, ha amenorrhéa.

#### Ösztrogént tartalmazó gyógyszerek

Az ösztrogént tartalmazó gyógyszerek (beleértve az ösztrogént tartalmazó hormonális fogamzásgátlókat is) együttes alkalmazása valproáttal potenciálisan csökkentheti a valproát hatásosságát (lásd 4.5 pont). Az ösztrogéntartalmú gyógyszerek alkalmazásának elkezdésekor és abbahagyásakor a gyógyszert felíró orvosnak a klinikai választ monitorozni kell (görcsküszöb változása, hangulatingadozás).

Ezzel ellentétben a valproát nem csökkenti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

#### A kezelés évenként végzett szakorvosi felülvizsgálata

A szakorvosnak legalább évente egyszer felül kell vizsgálnia, hogy a valproát-e a legmegfelelőbb kezelés a beteg számára. A szakorvosnak a kezelés megkezdésekor és minden évente elvégzett felülvizsgálat során meg kell beszélnie a beteggel az Éves kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap tartalmát, és meg kell bizonyosodnia arról, hogy a beteg megértette az űrlapban leírtakat.

#### Terhesség tervezése

Epilepszia indikáció esetén, ha egy nőbeteg gyermekvállalást tervez, egy az epilepszia kezelésében jártas szakorvosnak újra kell értékelnie a valproát-kezelést, és mérlegelnie kell az alternatív terápiás lehetőségeket. Mindent meg kell tenni annak érdekében, hogy a beteget még a fogantatás és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt a megfelelő alternatív kezelésre állítsák át (lásd 4.6 pont). Amennyiben az átállítás nem lehetséges, a betegnek további tájékoztatást kell kapnia a valproát alkalmazásának magzatot érintő kockázatairól, hogy segítsen megalapozott döntést hoznia a családtervezésre vonatkozóan.

Bipoláris zavar <és migrén> indikáció esetén, ha a nőbeteg gyermekvállalást tervez, egy, bipoláris zavar <és migrén> kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálnia, valamint a valproát-kezelést le kell állítani, és amennyiben szükséges, alternatív kezelésre kell átállni még a fogantatás és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt.

#### Terhesség esetén

Ha egy valproátot alkalmazó nő teherbe esik, azonnal szakorvoshoz kell irányítani a valproát-kezelés újraértékelése és más lehetőségek megfontolása céljából. A terhesség alatt valproát-expozíciónak kitett betegeket és partnereiket teratológiában jártas szakorvoshoz kell irányítani az expozíciónak kitett terhesség értékelése és tanácsadás céljából (lásd 4.6 pont).

#### A gyógyszerésznek gondoskodnia kell arról, hogy

- a valproát expedálásakor minden alkalommal átadásra kerüljön a betegkártya, valamint a betegek megértsék annak tartalmát;
- a betegek azt a tanácsot kapják, hogy ne hagyják abba a valproát-kezelést és azonnal keressenek fel egy szakorvost, ha gyermekvállalást terveznek, vagy azt gyanítják, hogy terhesek.

#### Oktatóanyagok

A terhesség alatti valproát-expozíció elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek és a beteg támogatására a forgalomba hozatali engedély jogosultja oktatóanyagot készített, a fogamzóképes



nőknél történő valproát-alkalmazással kapcsolatos figyelmeztetések nyomatékosabbá tétele és útmutatás nyújtása céljából a terhességmegelőző program részleteit illetően. Minden valproátot alkalmazó fogamzóképes nőt el kell látni egy betegeknek szóló útmutatóval és betegkártyával.

A kezelés megkezdésekor és a valproát-kezelés évenként történő felülvizsgálata során a szakorvosnak minden alkalommal használnia kell az Éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot.

### Alkalmazás férfi betegeknél

**Egy retrospektív megfigyeléses vizsgálat arra utal, hogy a fogantatást megelőző 3 hónapban valproáttal kezelt férfiak gyermekeinél az idegrendszeri fejlődési rendellenességek (neuro-developmental disorder, NDD) kialakulásának nagyobb a kockázata, mint az olyan gyermekeknél, akiknek az édesapját lamotriginnel vagy levetiracetámmal kezelték (lásd 4.6 pont).**

**Elővigyázatosságból a gyógyszer felíró szakorvosnak tájékoztatnia kell a férfi betegeket erről a lehetséges kockázatról (lásd 4.6 pont), és megbeszélni, hogy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (a női partner esetében is) a valproát alkalmazásának ideje alatt, és a kezelés abbahagyását követően még legalább 3 hónapig. Férfi betegek nem adományozhatnak spermát a kezelés alatt, és legalább 3 hónapig a kezelés abbahagyását követően.**

**A valproáttal kezelt férfi betegek kezelését a gyógyszer felíró szakorvosnak rendszeresen felül kell vizsgálnia annak megállapítása érdekében, hogy a valproát-kezelés továbbra is a legmegfelelőbb a beteg számára. Azoknál a férfi betegeknél, akik gyermeket terveznek nemzeni, mérlegelni kell, és meg kell beszélni a megfelelő egyéb kezelési lehetőségeket. Az egyedi körülményeket minden egyes esetben számításba kell venni. Szükség esetén ajánlott tanácsot kérni <epilepszia><,> <bipoláris zavar> <vagy> <migrén> kezelésében jártas szakorvostól.**

**Egészségügyi szakemberek és férfi betegek számára rendelkezésre állnak oktatóanyagok. Minden valproátot alkalmazó férfit el kell látni egy betegeknek szóló útmutatóval.**

[...]

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség és fogamzóképes nők

[...]

#### In utero expozícióból eredő teratogenitás és fejlődésre gyakorolt hatások

*Terhesség alatti valproát-expozíció kockázata*

**Nőknél** Minden a valproát-monoterápia, mind a más antiepileptikumokkal együtt végzett valproát-politerápia gyakran a terhesség során kialakuló rendellenességekkel jár. A rendelkezésre álló adatok a major veleszületett fejlődési rendellenességek és az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásának fokozott kockázatát mutatják mind a valproát-monoterápia, mind a valproát-politerápia esetén összehasonlítva azokkal, akik nem voltak kitéve valproát-expozíciónak.

Kimutatták, hogy a valproát állatoknál és embereknél is átjut a placentán (lásd 5.2 pont).

Állatoknál: egereknél, patkányoknál és nyulaknál teratogén hatást észleltek (lásd 5.3 pont).

#### In utero expozícióból eredő veleszületett fejlődési rendellenességek

[...]

#### In utero expozícióból eredő idegrendszeri fejlődési rendellenességek

[...]

Ha egy nő gyermekvállalást tervez

[...]

Terhes nők

[...]

Újszülötteket érintő kockázat

[...]

### **Férfiak és az idegrendszeri fejlődési rendellenességek lehetséges kockázata a fogantatást megelőző 3 hónapban valproáttal kezelt apák gyermekeinél**

**Egy 3 skandináv országban végzett retrospektív megfigyeléses vizsgálat arra utal, hogy a fogantatást megelőző 3 hónapban monoterápiában valproáttal kezelt férfiak gyermekeinél (0-tól 11 éves korig) az idegrendszeri fejlődési rendellenességeknek (neuro-developmental disorders, NND) nagyobb a kockázata, mint a monoterápiában lamotriginnel vagy levetiracetámmal kezelt férfiak gyermekeinél: összesített korrigált relatív házárd (HR) 1,50 (95%-os CI: 1,09–2,07). Az idegrendszeri fejlődési rendellenességek korrigált kumulatív kockázata 4,0–5,6% volt a valproát-csoportban, míg 2,3–3,2% volt az összetett lamotrigin/levetiracetám-csoportban. A vizsgálat nem volt eléggé kiterjedt ahhoz, hogy vizsgálja az idegrendszeri fejlődési rendellenességek bizonyos altípusaival való összefüggéseket, és a vizsgálat korlátai közé tartoztak a javallatok és az expozíciós csoportok közötti utánkövetési idő különbségei által okozott esetleges zavaró tényezők. Az gyermekek utánkövetésének átlagos ideje a valproát-csoportban 5,0–9,2 év, míg a lamotrigin/levetiracetám-csoportban 4,8–6,6 év volt. Összességében véve az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásának fokozott kockázata lehetséges a fogantatást megelőző 3 hónapban valproáttal kezelt édesapák gyermekeinél, azonban a valproát alkalmazásával az ok-okozati összefüggés nem igazolt. Ezen kívül a vizsgálat nem értékelte az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát olyan gyermekeknél, akiknek az édesapja a gyermek fogantatása előtt több mint 3 hónappal hagyta abba a valproát alkalmazását (azaz lehetővé vált az új spermiumok képződése valproát-expozíció nélkül).**

**Elővigyázatosságból a gyógyszert felíró szakorvosnak tájékoztatnia kell a férfi betegeket erről a lehetséges kockázatról, és megbeszélni, hogy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (a női partner esetében is) a valproát alkalmazásának ideje alatt, és a kezelés abbahagyását követően még legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont). Férfi betegek nem adományozhatnak spermát a kezelés alatt, és legalább 3 hónapig a kezelés abbahagyását követően.**

**A valproáttal kezelt férfi betegek kezelését a gyógyszert felíró szakorvosnak rendszeresen felül kell vizsgálnia annak megállapítása érdekében, hogy a valproát-kezelés továbbra is a legmegfelelőbb a beteg számára. Azoknál a férfi betegeknél, akik gyermeket terveznek nemzeni, mérlegelni kell, és meg kell beszélni a megfelelő egyéb kezelési lehetőségeket. Az egyedi körülményeket minden egyes esetben számításba kell venni. Szükség esetén ajánlott tanácsot kérni <epilepszia><,> <bipoláris zavar> <vagy> <migrén> kezelésében jártas szakorvostól.**

Szoptatás

[...]

Termékenység

[...]

Beteg tájékoztató

[...]

## 2. Tudnivalók a(z) X <szedésee> <alkalmazása> előtt

[...]

### Terhesség, szoptatás és termékenység

#### Fontos információk nők számára

##### Bipoláris zavar <és migrén>

- Bipoláris zavar <és migrén> esetén, ha Ön terhes, nem alkalmazhatja a(z) {gyógyszer neve}-t. Bipoláris zavar <és migrén> esetén, ha Ön fogamzóképes, nem alkalmazhatja a(z) {gyógyszer neve}-t, kivéve, ha hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaz a(z) {gyógyszer neve}-kezelés teljes ideje alatt. Ne hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását vagy a fogamzásgátlást, amíg ezt meg nem beszélte kezelőorvosával. Kezelőorvosa további tanácsokat fog adni Önnek.

##### Epilepszia

- Epilepszia esetén nem alkalmazhatja a(z) {gyógyszer neve}-t, ha Ön terhes, kivéve, ha semmilyen más gyógyszer nem hatásos Önnél.
- Epilepszia esetén, ha Ön fogamzóképes, nem alkalmazhatja a(z) {gyógyszer neve}-t, kivéve, ha hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaz a(z) {gyógyszer neve}-kezelés teljes ideje alatt. Ne hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását vagy a fogamzásgátlást, amíg ezt meg nem beszélte kezelőorvosával. Kezelőorvosa további tanácsokat fog adni Önnek.

##### A terhesség alatt alkalmazott valproát okozta kockázatok (függetlenül attól, hogy milyen betegségre alkalmazzák a valproátot)

- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha gyermekvállalást tervez, vagy ha terhes.
- A valproát kockázattal jár, ha a terhesség alatt alkalmazzák. Minél nagyobb az adag, annál nagyobb a kockázat, de minden adag kockázatot jelent. Ez a kockázat fennáll a valproát önmagában, vagy más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása esetén is.
- Súlyos veleszületett fejlődési rendellenességeket okozhat, és befolyásolhatja a gyermek fizikai és mentális fejlődését a születést követően.
- A leggyakrabban jelentett veleszületett fejlődési rendellenességek közé tartoznak a nyitott gerinc (szpina bifida, ahol a gerinccsigolyák nem megfelelően fejlődtek); az arc és a koponya fejlődési rendellenességei; a szív, a vese, a húgyutak és a nemi szervek fejlődési rendellenességei; a végtagok fejlődési rendellenességei; és összetett fejlődési rendellenességek, amelyek több szervet és testrészt érintenek. A fejlődési rendellenességek akár súlyos fogyatékossághoz is vezethetnek.
- Hallászavarokat vagy süketséget jelentettek olyan gyermekeknél, akiknek az édesanyját terhesség alatt valproáttal kezelték.
- A szem fejlődési rendellenességeit jelentették a terhesség alatt valproáttal kezelt anyák gyermekeinél, más veleszületett rendellenességekkel együtt. Ezek a szemrendellenességek befolyásolhatják a látást.
- Ha Ön valproátot alkalmaz a terhesség alatt, más nőkhöz képest nagyobb Önnél annak a kockázata, hogy orvosi kezelést igénylő veleszületett fejlődési rendellenességgel születő gyermeke legyen. Mivel a valproátot sok éve alkalmazzák, már ismert, hogy a valproátot alkalmazó nők csecsemői közül 100-ból mintegy 11 csecsemő születik fejlődési rendellenességgel. Összehasonlításképp nem epilepsziás nők csecsemőinél ez az arány 100-ból 2-3 csecsemő.
- A becslések szerint a terhesség alatt valproátot alkalmazó anyák óvodás korú gyermekeinek közel 30-40%-nál lehetnek problémák a kora gyermekkori fejlődést tekintve. Az érintett gyermekeknél előfordulhat, hogy lassan tanulnak meg járni és beszélni, intellektuálisan kevesebbre képesek más gyermekeknél, valamint nyelvi nehézségeik és memóriazavaraik vannak.
- A terhesség alatt valproátot alkalmazó anyák gyermekeinél gyakrabban diagnosztizálnak autizmusspektrum-zavarokat, és van bizonyíték arra is, hogy ezeknél a gyermekeknél a

figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) kialakulásának fokozott a kockázata.

- Mielőtt kezelőorvosa felírja Önnek a gyógyszert, el fogja magyarázni, mi történhet a gyermekével, ha terhes lesz, miközben valproátot alkalmaz. Ha később úgy dönt, hogy gyermeket szeretne, ne hagyja abba a gyógyszer és az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer alkalmazását addig, amíg kezelőorvosával nem beszélte ezt meg.
- Néhány (ösztrogént tartalmazó) fogamzásgátló tableta csökkentheti a valproát szintjét a vérben. Feltétlenül beszélje meg kezelőorvosával az Önnek legmegfelelőbb fogamzásgátló módszert.
- Ha Ön valproáttal kezelt leánygyermek szülője vagy gondozója, forduljon orvoshoz, amint a valproátot alkalmazó gyermeke először menstruálni kezd.
- Kérdezze meg kezelőorvosát a folsav szedésének szükségességéről, ha gyermeket szeretne. A folsav csökkentheti a nyitott gerinc (szpina bifida) és a korai vetélés általános kockázatát, amely minden terhességnél fennáll. Ugyanakkor nem valószínű, hogy csökkenteni fogja a valproát-alkalmazással összefüggő születési rendellenességek kockázatát.

**Kérjük, válassza ki és olvassa el, hogy az alább felsorolt helyzetek közül, melyik illik Önre:**

- **MOST KEZDEM A(Z) {GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉST**
- **{GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉS ALATT ÁLLOK ÉS NEM TERVEZEK GYERMEKVÁLLALÁST**
- **{GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉS ALATT ÁLLOK ÉS GYERMEKVÁLLALÁST TERVEZEK**
- **TERHES VAGYOK ÉS {GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉS ALATT ÁLLOK**

#### **MOST KEZDEM A(Z) {GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉST**

Amennyiben ez az első alkalom, hogy Önnek {gyógyszer neve}-t írnak fel, kezelőorvosa el fogja magyarázni a születendő gyermekét érintő kockázatokat, ha teherbe esne. Ha Ön már fogamzóképes, ügyelnie kell arra, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon a(z) {gyógyszer neve}-kezelés teljes ideje alatt folyamatosan. Beszéljen kezelőorvosával vagy a családtervezési tanácsadóval, ha fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsra van szüksége.

#### **Kulcsfontosságú üzenetek:**

- A terhességet az Ön kezelőorvosa által megerősített terhességi teszteredménnyel ki kell zárni a(z) {gyógyszer neve}-kezelés megkezdése előtt.
- Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a(z) {gyógyszer neve}-kezelés teljes időtartama alatt.
- Meg kell beszélnie kezelőorvosával a megfelelő fogamzásgátló módszereket. Kezelőorvosa tájékoztatást ad majd Önnek a terhesség megelőzésére vonatkozóan, és lehet, hogy szakemberhez küldi a fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért.
- Önnek rendszeresen (legalább évente) felülvizsgálatra lesz szüksége egy, a bipoláris zavar vagy epilepszia <vagy> <migrén> kezelésében jártas szakorvosnál. Ezen a felülvizsgálaton kezelőorvosa megbizonyosodik arról, hogy Ön jól ismeri és megértette a terhesség alatti valproát-alkalmazással kapcsolatos összes kockázatot és az erre vonatkozó tanácsokat.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön gyermeket szeretne.
- Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet.

#### **{GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉS ALATT ÁLLOK ÉS NEM TERVEZEK GYERMEKVÁLLALÁST**

Ha folytatja a(z) {gyógyszer neve}-kezelést, de nem tervez gyermekvállalást, ne feledkezzen meg arról, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon a(z) {gyógyszer neve}-kezelés teljes időtartama alatt folyamatosan. Beszéljen kezelőorvosával vagy egy családtervezési tanácsadóval, ha fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsra van szüksége.

#### **Kulcsfontosságú üzenetek:**

- Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a(z) {gyógyszer neve}-kezelés teljes időtartama alatt.

- Meg kell beszélnie kezelőorvosával a fogamzásgátló módszert. Kezelőorvosa tájékoztatást ad majd Önnek a terhesség megelőzésére vonatkozóan, és lehet, hogy szakemberhez küldi a fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért.
- Önnek rendszeresen (legalább évente) felülvizsgálatra lesz szüksége egy, a bipoláris zavar vagy epilepszia <vagy> <migrén> kezelésében jártas szakorvosnál. Ezen a felülvizsgálaton kezelőorvosa megbizonyosodik arról, hogy Ön jól ismeri és megértette a terhesség alatti valproát-alkalmazással kapcsolatos összes kockázatot és az erre vonatkozó tanácsokat.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön gyermeket szeretne.
- Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet.

### **{GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉS ALATT ÁLLOK ÉS GYERMEKVÁLLALÁST TERVEZEK**

Ha gyermekvállalást tervez, először beszéljen meg egy időpontot a kezelőorvosával.

Ne hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását vagy az Ön által alkalmazott fogamzásgátlást, amíg ezt meg nem beszélte kezelőorvosával. Kezelőorvosa további tanácsokkal látja majd el.

A valproátot alkalmazó édesanyák csecsemőinél jelentős a veleszületett rendellenességek és a fejlődéssel kapcsolatos problémák kockázata, mely súlyos egészségkárosodást okozhat. Kezelőorvosa bipoláris zavar <migrén> vagy epilepszia kezelésében jártas szakorvoshoz fogja küldeni azért, hogy idejekorán felmérjék az alternatív kezelési lehetőségeket. Az Önt kezelő szakorvos számos intézkedést megtehet ahhoz, hogy az Ön terhessége olyan problémamentesen folyjon le, amennyire lehetséges, és az Ön vagy magzata számára létező bármely kockázat a lehető legnagyobb mértékben csökkenjen.

Az Önt kezelő szakorvos dönthet úgy, hogy megváltoztatja a(z) {gyógyszer neve} adagját, átállítja Önt egy másik gyógyszerre, vagy leállítja a(z) {gyógyszer neve}-kezelést még jóval azelőtt, hogy Ön teherbe esne – így biztosítható, hogy az Ön betegsége stabil legyen.

Kérdezze meg kezelőorvosát a folsav szedéséről, ha gyermekvállalást tervez. A folsav csökkentheti a nyitott gerinc (szpina bifida) és a korai vetélés általános kockázatát, amely minden terhességnél fennáll. Ugyanakkor nem valószínű, hogy csökkenteni fogja a valproát alkalmazásával összefüggő veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatát.

#### **Kulcsfontosságú üzenetek:**

- Ne hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását, kivéve, ha a kezelőorvosa tanácsolja Önnek.
- Ne hagyja abba az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszereket, mielőtt ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, és amíg nem dolgoztak ki együtt egy tervet betegsége kezelésének és a magzati kockázatok csökkenésének biztosítására.
- Először beszéljen meg egy időpontot kezelőorvosával. Ezen a vizsgálaton kezelőorvosa megbizonyosodik arról, hogy Ön jól ismeri és megértette a terhesség alatti valproát-alkalmazással kapcsolatos összes kockázatot és az erre vonatkozó tanácsokat.
- Kezelőorvosa megpróbálja majd átállítani Önt egy másik gyógyszerre, vagy leállítja a(z) {gyógyszer neve}-kezelést, jóval azelőtt, hogy Ön teherbe esne.
- Sürgősen beszéljen meg egy időpontot kezelőorvosával, ha terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet.

### **TERHES VAGYOK ÉS {GYÓGYSZER NEVE}-KEZELÉS ALATT ÁLLOK**

Ne hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását, kivéve akkor, ha kezelőorvosa erre utasítja, mivel állapota romolhat. Sürgősen beszéljen meg egy időpontot kezelőorvosával, ha terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet. Kezelőorvosa további tanácsokat fog adni Önnek.

A valproátot alkalmazó édesanyák csecsemőinél jelentős a veleszületett fejlődési rendellenességek és a fejlődési problémák kockázata, mely súlyos egészségkárosodást okozhat.

Kezelőorvosa bipoláris zavar vagy epilepszia kezelésében jártas szakorvoshoz fogja küldeni azért, hogy felmérhessék az alternatív kezelési lehetőségeket.

Kivételes esetekben, amikor a terhesség alatt a(z) {gyógyszer neve} az egyedüli kezelési lehetőség, sűrűbb időközönként fogják Önt ellenőrizni az alapbetegsége kezelése miatt, és azért, hogy ellenőrizzék, hogyan fejlődik a magzat. Ön és partnere is tanácsadásban részesülhetnek és támogatást kaphatnak a valproát alkalmazásával és az Ön terhességével kapcsolatban.

Kérdezze meg kezelőorvosát a folsav szedéséről. A folsav csökkentheti a nyitott gerinc (szpina bifida) és a korai vetélés általános kockázatát, amely minden terhességnél fennáll. Ugyanakkor nem valószínű, hogy csökkenteni fogja a valproát alkalmazásával összefüggő veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatát.

#### **Kulcsfontosságú üzenetek:**

- Sürgősen beszéljen meg egy időpontot kezelőorvosával, ha terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet.
- Ne hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását, kivéve akkor, ha kezelőorvosa erre utasítja.
- Győződjön meg arról, hogy az epilepszia vagy bipoláris zavar <vagy> <migrén> kezelésében jártas szakorvoshoz küldik azért, hogy felmérjék az alternatív kezelési lehetőségek szükségességét.
- Önnek a(z) {gyógyszer neve} terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól – beleértve a születési rendellenességeket, és a gyermekkori fizikai és mentális fejlődési rendellenességeket is – szóló részletes tanácsadást kell kapnia.
- Győződjön meg arról, hogy olyan szakorvoshoz irányítják, aki a terhesség során prenatalis vizsgálati eljárások segítségével felderítheti a magzatnál a lehetséges veleszületett fejlődési rendellenességeket.

[Az alábbi mondatot a nemzeti követelményekhez kell igazítani]

Feltétlenül olvassa el a betegeknek szóló útmutatót, melyet a kezelőorvosától fog megkapni. Kezelőorvosa átbeszéli majd Önnel az Éves kockázatok tudomásulvétele című űrlap tartalmát, és azt kéri Öntől, hogy írja alá, és tartsa meg. Gyógyszerészétől kapni fog egy Betegkártyát is, hogy emlékeztesse Önt a valproát terhesség alatti kockázataira.

<Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen <kezelőorvosával> <vagy> <gyógyszerészével>.

#### **Fontos információk férfiak számára**

##### **Lehetséges kockázatok abban az esetben, ha a valproátot a gyermek fogantatását megelőző 3 hónapban alkalmazzák**

**Egy vizsgálat a fogantatást megelőző 3 hónapban valproáttal kezelt édesapák gyermekeinél a mozgási és szellemi fejlődés károsodásának (kora gyermekkori fejlődési problémák) lehetséges kockázatára utal. Ebben a vizsgálatban a valproáttal kezelt édesapák gyermekeinél ilyen rendellenesség 100-ból körülbelül 5-nél, míg a lamotriginnel vagy levetiracetámmal (az Ön betegségének kezelésére alkalmazható egyéb gyógyszerek) kezelt édesapák gyermekeinél 100-ból körülbelül 3 esetben fordult elő. A kockázat nem ismert olyan gyermekek esetében, akiknek az édesapja a fogantatást megelőzően 3 hónappal (az új spermiumok képződéséhez szükséges idő) vagy annál hosszabb idővel hagyta abba a valproát-kezelést. A vizsgálat korlátozott, ezért nem tisztázott, hogy a mozgási és szellemi fejlődés károsodásának fokozott kockázatát, amelyre a vizsgálat utal, a valproát okozza-e. A vizsgálat nem volt elég kiterjedt ahhoz, hogy kimutatható legyen, milyen típusú mozgási és szellemi fejlődési rendellenesség kialakulási kockázatának lehetnek kitéve a gyermekek.**

##### **Óvintézkedésként kezelőorvosa megbeszéli Önnel a következőket:**

- **A valproáttal kezelt édesapák gyermekeit érintő lehetséges kockázat.**
- **A hatékony fogamzásgátló módszer szükségessége az Ön és nő partnere esetében is a kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még 3 hónapig.**

- Feltétlenül beszélnie kell kezelőorvosával, ha gyermeket tervez nemzeni, és mielőtt abba hagyja a fogamzásgátlás alkalmazását.
- A betegség kezelésére alkalmazható egyéb kezelések lehetősége, az Ön egyéni helyzetétől függően.

Ne adományozzon spermát, amíg a valproátot alkalmazza, és a valproát alkalmazásának abbahagyását követően még 3 hónapig.

Beszéljen kezelőorvosával, ha gyermeket szeretne.

Ha nőpartnerre teherbe esik úgy, hogy Ön valproátot alkalmazott a fogantatás előtti 3 hónapban, és kérdése van, forduljon kezelőorvosához. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával beszélne. Ha abbahagyja a kezelést, tünetei rosszabbodhatnak.

Rendszeresen jelentkezzen a gyógyszer felíró kezelőorvosánál. A vizsgálaton kezelőorvosa megbeszéli Önnel a valproát alkalmazásával kapcsolatos óvintézkedéseket, valamint a betegségére alkalmazható egyéb kezelési lehetőségeket, az Ön egyéni helyzetétől függően.

Feltétlenül olvassa el a betegeknek szóló útmutatót, melyet a kezelőorvosától fog megkapni. Gyógyszerésztől kapni fog egy Betegkártyát is, hogy emlékeztesse Önt a valproát lehetséges kockázataira.

### 3. Hogyan kell <alkalmazni> az X-et?

[...]

#### Leánygyermek és fogamzóképes nők

A(z) {gyógyszer neve}-kezelést a <epilepszia> <vagy> <bipoláris zavar> <vagy> <migrén> kezelésére szakosodott orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

#### Férfi betegek

Javasolt, hogy a(z) {gyógyszer neve}-kezelést az epilepszia <vagy> bipoláris zavar <vagy migrén> kezelésében jártas szakorvos kezdje el és felügyelje – lásd 2. pont „Fontos információk férfiak számára”.

**III. melléklet**  
**A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások**



## A valproátot és rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedély(ei)nek feltételei

A forgalomba hozatali engedély(ek) jogosultja(i)nak a következő feltétel(ek)nek kell eleget tennie a megadott határidőn belül:

<p>A valproáttal rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai új, beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatot végeznek az EUPAS34201 vizsgálat eredményeinek értékelése keretében kért további analízisek eredményeinek biztosítása érdekében, az apai valproát-expozíció és az utódok veleszületett rendellenességei és idegrendszeri fejlődési rendellenességei (beleértve az autizmust is) kockázata közötti összefüggés további vizsgálata érdekében.</p> <p>A PRAC-nak a 2001/83/EK irányelv 107n. cikkének (1) bekezdésével összhangban benyújtandó vizsgálati protokoll:</p> <p>A végső vizsgálati jelentés benyújtása a PRAC-nak:</p>	<p>A CMDh állásfoglalását/a Bizottsági határozatot követő <b>6 hónapon</b> belül.</p> <p>A vizsgálati protokoll jóváhagyását követő <b>1 éven</b> belül.</p>
<p>A valproáttal rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai oktatóanyagokat dolgoznak ki és nyújtanak be az elfogadott kulcselemeknek megfelelően. Ezeknek az anyagoknak biztosítaniuk kell, hogy a gyógyszert felíró orvos tájékoztatást kapjon, és a betegek megértsék a valproát apai expozíciójával járó lehetséges kockázatokat.</p> <p>Ezeket anyagokat be kell nyújtani az illetékes nemzeti hatóságokhoz:</p>	<p>A CMDh állásfoglalását/a Bizottsági határozatot követő <b>3 hónapon</b> belül.</p>
<p>A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak frissíteniük kell a kockázatkezelési tervüket (RMP) és megfelelő eljárás keretében be kell azt nyújtaniuk az illetékes nemzeti hatóságokhoz.</p> <p>Az RMP-nek tükröznie kell:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A fogantatás előtt valproáttal kezelt apák gyermekeinél kialakuló idegrendszeri fejlődési rendellenességek – mint jelentős lehetséges kockázat – lehetőségét</li> <li>- Az 1. kategóriájú apai PASS vizsgálat elvégzésének tényét</li> <li>- Az apai valproát-expozíció és az utódok veleszületett rendellenességeinek és idegrendszeri fejlődési rendellenességeinek (beleértve az autizmust is) kockázata közötti összefüggés további vizsgálata érdekében elvégzett új, 1. kategóriájú vizsgálatot.</li> <li>- A kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedéseket a valproát férfiaknál történő alkalmazásával kapcsolatban: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Férfi betegeknek szóló útmutató</li> </ul> </li> </ul>	<p>A CMDh állásfoglalását/a Bizottsági határozatot követő <b>3 hónapon</b> belül.</p>

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató frissített alapváltozata</li><li>○ Betegkártya frissített alapváltozata</li></ul> |  |
|--|--|

**IV. melléklet**

**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2024. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása az illetékes nemzeti hatóságokhoz:	2024. március 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2024. május 9.