

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle pålagte PASS-sluttrapporten for legemiddel/-midler som inneholder virkestoffet valproat og som er omfattet av PASS-sluttrapporten) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Etter å ha vurdert resultatene i sluttrapporten for sikkerhetsstudien etter godkjenning (PASS), som ble pålagt innehaverne av markedsføringstillatelsen for legemidler som inneholder valproat i Den europeiske union (EU), innenfor rammen av artikkel 31-referral som ble fullført i 2018, sammen med ikke-kliniske litteraturdata til dags dato, innspill fra eksterne interessenter (inkludert pasientrepresentanter og helsepersonell-organisasjoner) og kliniske eksperter som deltok i scientific advisory group (SAG) for nevrologi, som avtalt under plenumsmøtet 8.-11. januar 2024 ble PRAC enige om at:

Resultatene fra den populasjonsbaserte, retrospektive kohortstudien med bruk av databaser fra Danmark (DK), Sverige (SE) og Norge (NO), utført for å evaluere fars eksponering for valproat og risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser (NDD), inkludert autismespekterforstyrrelser (ASD), så vel som medfødte misdannelser (CM) hos avkommet, tydet på økt risiko for NDD, inkludert ASD, men ingen forskjell i risikoen for CM hos avkom der far var eksponert for valproat sammenlignet med avkom der far var eksponert for lamotrigin eller levetiracetam. Det var en tydelig trend for økt risiko for NDD (inkludert ASD) i dataene fra NO, SE og DK, selv om den ikke var signifikant i de tre individuelle landene. De kombinerte dataene fra disse tre landene viste en borderline statistisk signifikant økt risiko. Men tatt i betraktning studiebegrensningene, inkludert potensiell usikkerhet ved indikasjon og forskjeller i oppfølgingstid mellom eksponeringsgrupper, sammen med (begrenset) informasjon fra andre kilder, og innspill fra eksterne interessenter og kliniske eksperter, ble risikoen vurdert av PRAC som potensiell (dvs. årsakssammenheng er ikke fastslått).

Tatt i betraktning alvorligheten til NDD (inkludert ASD) og deres livslange påvirkning på barn og familier konkluderte PRAC også at studiefunnene, inkludert deres usikkerhet, skal kommuniseres til pasienter og helsepersonell og bekreftet at gjeldende tilgjengelige data var tilstrekkelig til å rettferdiggjøre bruk av føre var- og risikoforholdsmessige tiltak, også i lys av bekreftet og høyere risiko for barn etter *in-utero* eksponering for valproat. Innspillene fra kliniske eksperter og interessenter støttet også PRACs konklusjon om å forespørre innehaverne av markedsføringstillatelse om å adressere usikkerheten rundt denne potensielle risikoen. Dette via (nye) tilleggsanalyser (inkludert undergruppeanalyser og stratifisering), som en del av en ny kategori 1 PASS med passende milepæler.

I lys av alt det ovennevnte, med hensyn til mannlige pasienter, anbefalte PRAC **å oppdatere produktinformasjonen** for legemidler som inneholder valproat for å inkludere følgende punkter:

- Det anbefales at valproat initieres og overvåkes av en spesialist med erfaring i behandling av epilepsi <eller> bipolar lidelse <eller migrene>. Spesialister er generelt best innforstått med forskrivningsbetingelser, og de er best egnet til å (re-)vurdere behovet for å starte eller fortsette behandling med valproat eller behovet for å bytte til annen medisin, ved ønske om å bli far til et barn.
- Behovet for en regelmessig revurdering av en spesialist, for å vurdere om valproat (fremdeles) er den mest passende behandlingen og for å minne den mannlige pasienten om den potensielle risikoen for NDD (inkludert ASD) med valproat ved bruk under unnfangelse samt snakke om hvorvidt den mannlige pasienten ønsker å bli far. Behovet og hyppigheten av en slik gjennomgang kan bestemmes av pasienten og helsepersonell, med tanke på pasientens behov og individuelle forhold.

- Informasjon om den potensielle risikoen for NDD hos avkom født av fedre som bruker valproat i perioden rundt unnfangelsen, inkludert anbefaling til forskrivende lege om å informere pasienter om potensiell risiko, diskutere behovet for å vurdere effektiv prevensjon hos mannlige pasienter som bruker valproat (og deres kvinnelige partner), råde mannlige pasienter til å konsultere sin spesialist når de planlegger å bli far og før de avslutter prevensjon, samt å vurdere muligheten for behandlingalternativer i tilfelle de mannlige pasientene som bruker valproat planlegger å bli fedre. Mannlige pasienter bør også rådes til å ikke donere sæd under behandling med valproat og i minst 3 måneder etter seponering av behandlingen.
- Opplæringsmateriell gjøres tilgjengelig for helsepersonell og pasienter. En pasientveiledning bør gis til mannlige pasienter som bruker valproat.

PRAC anbefalte også følgende **ytterligere risikominimeringstiltak**:

- Å oppdatere den eksisterende veiledningen for helsepersonell med en dedikert del om mannlige pasienter, for å informere helsepersonell om den potensielle risikoen for NDD (inkludert ASD) etter fars eksponering for valproat og rådene som skal gis til mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere. Det er også enighet i komiteen om en oppdatert engelsk «kjerneversjon av veiledningen for helsepersonell» med en dedikert del om bruk av valproat hos mannlige pasienter, komplementær til den nåværende versjonen som har fokus på graviditetsforebyggende program for jenter og kvinner i fertil alder.
- Å oppdatere valproatpasientkortet med informasjon om potensiell risiko for NDD etter fars eksponering for valproat. Dette kortet, festet til den ytre emballasjen av pakningen, sikrer distribusjon av informasjon til alle pasienter hver gang valproat blir utlevert/dispensert. I tillegg tilrettelegger det for farmasøyter å minne pasienter om risiko forbundet med produktet uten å selv måtte distribuere materiell.
- En ny, dedikert veiledning for mannlige pasienter for å informere og legge til rette for en diskusjon om risikoene. Ettersom bare begrenset informasjon kan inkluderes i det eksisterende pasientkortet, anså PRAC det som kritisk at pasientene er godt informert om den potensielle risikoen for barnet når valproat brukes rundt unnfangelsestidspunktet og gis råd om hvordan denne risikoen kan minimeres. Pasientveiledningen bør forklare tilgjengelig bevis, usikkerhet om risikoen og gi detaljerte vurderinger for bruk av valproat hos mannlige pasienter. Ettersom nøkkelbudskapene i pasientopplæringsmaterialet for menn er forskjellige fra nøkkelbudskapene i materialet for kvinner ble en egen veiledning for mannlige pasienter ansett som nødvendig av PRAC.

PRAC anbefalte distribusjon av et Kjære helsepersonell brev for å informere helsepersonell om den potensielle risikoen for valproat hos mannlige pasienter, behovet for å informere nåværende mannlige valproatbrukere om den potensielle risikoen og behovet for å vurdere en behandlingsgjennomgang hos disse mannlige pasientene, og de foreslåtte anbefalingene, samt oppdateringer i produktinformasjonen

Alle innehavere av markedsføringstillatelser skal sende inn en oppdatert RMP, innen 3 måneder etter fullføring av prosedyre EMEA-H-N-PSR-J-0043, for å gjenspeile at PASS ble fullført, resultatene av denne studien og all rutine og ytterligere risikominimeringstiltak som det er oppnådd enighet om i PRAC i gjeldende prosedyre, gjenspeiles tilsvarende. Den nye kategori 1 PASS, som anbefalt ovenfor, bør også inkluderes i dokumentet.

Ytterligere tiltak for innehavere av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver)

- MT-innehavere oppfordres sterkt til å publisere resultatene av denne PASS i et vitenskapelig tidsskrift. Deling av studieresultater vil være til hjelp og relevant for fremtidige studier.
- Med hensyn til tilleggsanalysene skal en studieprotokoll sendes til PRAC for gjennomgang og godkjenning innen 6 måneder etter at pågående prosedyre er avsluttet. Tilleggsanalysene skal

utføres som en del av den nye kategori 1 PASS, og adressere spørsmålene som er angitt i PRACs vurderingsrapports

Ytterligere tiltak for nasjonale myndigheter:

For å øke bevisstheten i klinisk praksis, kan de nasjonale myndighetene vurdere ytterligere verktøy (inkludert relevante tidsskrifter) og skreddersydde initiativer på nasjonalt nivå for å fremme spredning av informasjon om den potensielle risikoen for NDD hos barn av fedre behandlet med valproat og råd til helsepersonell og pasienter.

CMDh er enig med PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemiddel/legemidler som inneholder virkestoffet valproat og som er berørt av PASS-sluttrapporten, mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet/legemidler som inneholder valproat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PASS-sluttrapporten, skal endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet valproat anbefales, i pkt. 4.2, 4.4 og 4.6 i preparatomtalen og pkt. 2 og 3 i pakningsvedlegget (ny tekst **understreket og med fet skrift**, slettet tekst med ~~gjennomstreking~~):

Preparatomtale

[...]

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

[...]

Jenter og kvinner i fertil alder

Behandling med <Invented name> skal initieres og følges opp av spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi <eller> bipolar lidelse eller <migrene>. <Invented name> skal ikke brukes hos jenter og kvinner i fertil alder med mindre annen behandling ikke har effekt eller ikke tolereres. Valproat forskrives og utleveres i henhold til det graviditetsforebyggende programmet for valproat (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nytte/risiko-forhold bør nøye revurderes ved regelmessige behandlingsvurderinger.

Valproat bør fortrinnsvis forskrives som monoterapi ved lavest effektive dose, og hvis mulig som depotformulering. Daglig dose bør fordeles på minst to enkeltdoser (se pkt. 4.6)

Menn

Det anbefales at behandling med <Invented name> skal initieres og følges opp av spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi <eller> bipolar lidelse <eller migrene> (se pkt. 4.4 og 4.6)

Pasienter med nyreinsuffisiens

[...]

Administrasjonsmåte

[...]

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditetsforebyggende program

Valproat har et høyt teratogent potensial og barn som eksponeres for valproat *in utero* har høy risiko for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.6).

<Invented name> er kontraindisert i følgende situasjoner:

Behandling av epilepsi

- under graviditet, med mindre ingen annen egnet behandling finnes (se pkt. 4.3 og 4.6).
- hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Behandling av bipolare lidelser

- under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).
- hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Vilkår i det graviditetsforebyggende programmet:

Forskriveren må sørge for at:

- individuelle forhold bør evalueres i hvert enkelt tilfelle, og pasienten skal inkluderes i diskusjoner for å garantere hennes engasjement, diskutere behandlingsoalternativer og sikre at pasienten forstår risikoene og nødvendige risikominimeringstiltak.
- potensialet for graviditet vurderes hos alle kvinnelige pasienter.
- pasienten har forstått og anerkjent risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert omfanget av disse risikoene, for barn som eksponeres for valproat *in utero*.
- pasienten forstår behovet for å gjennomføre graviditetstesting før behandlingsstart og under 5 behandling, ved behov.
- pasienten gis råd om prevensjonsmidler, og at pasienten er i stand til å overholde behovet for bruk av sikker prevensjon (for ytterligere informasjon, vennligst se underavsnitt om prevensjonsmidler i denne advarselboksen), uten avbrudd, i hele behandlingsperioden med valproat.
- pasienten forstår behovet for regelmessig (minimum årlig) evaluering av behandlingen av en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi eller bipolare lidelser <eller migrene>.
- pasienten forstår behovet for å kontakte lege straks hun planlegger å bli gravid for å sørge for tilstrekkelig tid til diskusjon og bytte til alternative behandlingsmuligheter før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes.
- pasienten forstår behovet for å oppsøke lege umiddelbart ved graviditet.
- pasienten har mottatt pasientinformasjonshæftet.
- pasienten har bekreftet at hun har forstått farene og nødvendige forholdsregler forbundet med bruk av valproat.

Disse forutsetningene gjelder også kvinner som for øyeblikket ikke er seksuelt aktive, med mindre forskriveren anser at det er sterke grunner som tilsier at det ikke foreligger risiko for graviditet.

Jenter

- Forskrivere må sikre at foreldre/omsorgspersoner til jenter forstår behovet for å umiddelbart kontakte spesialist straks barnet som bruker valproat, opplever sin første menstruasjon (menarke).
- Forskriveren må sikre at foreldre/omsorgspersoner til jenter som har hatt sin første menstruasjon (menarke) mottar utfyllende informasjon om risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert omfanget av disse risikoene for barn som eksponeres for valproat *in utero*.
- Hos pasienter som har hatt sin første menstruasjon (menarke), skal forskrivende spesialist årlig revurdere behovet for valproat og vurdere alternative behandlingsmuligheter. Dersom valproat er den eneste egnede behandlingen, bør behovet for bruk av sikker prevensjon og alle andre vilkår knyttet til det graviditetsforebyggende programmet diskuteres. Forskriveren bør etterstrebe å bytte til annen behandling før jentene når moden alder.

Graviditetstest

Graviditet må utelukkes før behandlingsstart med valproat. Valproatbehandling må ikke initieres hos kvinner i fertil alder uten at det foreligger en negativ graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekreftet av helsepersonell, for å utelukke utilsiktet bruk under graviditet.

Prevensjon

Kvinner i fertil alder som forskrives valproat, må bruke sikre prevensjonsmidler, uten avbrudd, i hele behandlingsperioden med valproat. Disse pasientene må gis omfattende informasjon om forebygging av graviditet, og bør henvises til prevensjonsrådgivning dersom de ikke bruker sikre prevensjonsmidler. Minst én sikker prevensjonsmetode (fortrinnsvis en brukeruavhengig type, f.eks. spiral eller implantat) eller to komplementære prevensjonsmetoder, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Ved valg av prevensjonsmetode skal individuelle omstendigheter vurderes i hvert tilfelle, og pasienten skal involveres i diskusjonen for å sikre at hun forplikter seg til å overholde det valgte tiltaket. Selv om hun har amenoré, må hun følge alle råd om sikker prevensjon.

Østrogenholdige produkter

Samtidig bruk med østrogenholdige produkter, inkludert østrogenholdig hormonprevensjon, kan potensielt føre til redusert effekt av valproat (se pkt. 4.5). Forskrivere bør overvåke klinisk

respons (anfallskontroll eller humørkontroll) ved oppstart eller ved seponering av østrogenholdige produkter. På den andre siden reduserer ikke valproat effekten av hormonprevensjon.

Årlige behandlingsevalueringer av spesialist

Spesialisten bør evaluere, minst årlig, om valproat er den mest egnede behandlingen for pasienten. Spesialisten bør diskutere skjemaet som informerer om risikoen for fosterskade ved oppstart og under hver årlige evaluering, for å sørge for at pasienten har forstått innholdet.

Graviditetsplanlegging

Dersom en kvinne planlegger å bli gravid ved indikasjonen epilepsi, må en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi revurdere valproatbehandlingen og vurdere alternative behandlingsmuligheter. Det bør etterstrebtes å bytte til passende behandlingalternativer før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes (se pkt. 4.6). Dersom bytte ikke er mulig, bør kvinnen motta ytterligere rådgivning angående risikoene valproat utgjør for det ufødte barnet, slik at hun kan ta en informert beslutning i familieplanleggingen.

For indikasjonen bipolar lidelse <og> <migrene>: dersom en kvinne planlegger å bli gravid, må en spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse <og> <migrene> konsulteres, valproatbehandlingen bør seponeres og ved behov byttes til en alternativ behandling før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes.

Ved graviditet

Dersom en kvinne som bruker valproat blir gravid, må hun umiddelbart henvises til en spesialist for å revurdere valproatbehandlingen og vurdere alternativ behandling. Pasienter eksponert for valproat under graviditet og partneren deres bør henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere <fosterskader> av legemidler for rådgivning angående eksponering under graviditeten (se pkt. 4.6).

Apotek må sikre at

- pasientkort legges ved ved hver utlevering av valproat og at pasienten forstår kortets innhold.
- pasienten frarådes å avbryte medisiner med valproat og å umiddelbart kontakte lege ved planlegging eller mistanke om graviditet.

Opplæringsmateriell

For å bistå helsepersonell og pasienter i å unngå valproateksponering under graviditet, har innehaver av markedsføringstillatelsen laget opplæringsmateriell for å underbygge advarslene og gi veiledning om bruk av valproat hos kvinner i fertil alder og detaljene i det graviditetsforebyggende programmet. En pasientveileder og pasientkort må tilbys alle kvinner i fertil alder som bruker valproat.

Skjemaet som informerer om risikoen for fosterskader bør brukes ved behandlingsstart og ved hver årlige vurdering av valproatbehandling av spesialisten.

Bruk hos mannlige pasienter

En retrospektiv observasjonsstudie antyder økt risiko for nevroutviklingsforstyrrelser (NDDs) hos barn unnfanget av menn behandlet med valproat i løpet av de 3 månedene før unnfangelsen, sammenlignet med de som ble unnfanget av menn behandlet med lamotrigin eller levetiracetam (se pkt. 4.6).

Som et forsiktighetstiltak bør forskrivere informere mannlige pasienter om denne potensielle risikoen (se pkt. 4.6) og diskutere behovet for å vurdere effektiv prevensjon, inkludert for en kvinnelig partner, mens de bruker valproat og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter bør ikke donere sæd under behandlingen og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.

Mannlige pasienter som behandles med valproat bør regelmessig evalueres av sin behandlende lege for å vurdere om valproat fortsatt er den mest passende behandlingen for pasienten. For mannlige pasienter som planlegger å unnfange barn, bør passende behandlingalternativer vurderes og diskuteres med de mannlige pasientene. Individuelle forhold bør vurderes i hvert

enkelt tilfelle. Det anbefales å rådføre en spesialist med erfaring i behandling av <epilepsi> <bipolar lidelse> <eller> <migrene> etter behov.

Opplæringsmaterieil er tilgjengelig for helsepersonell og mannlige pasienter. En pasientveiledning bør gis til mannlige pasienter som bruker valproat.

[...]

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og fertile kvinner

[...]

Teratogenisitet og effekter på utvikling fra in utero-eksponering

Eksponeringsrisiko relatert til valproat under graviditet

Hos kvinner er både valproat monoterapi og valproat i kombinasjonsbehandling med andre antiepileptika ofte forbundet med unormale utfall av graviditeter. Tilgjengelige data viser økt risiko for store medfødte misdannelser og nevrouviklingsforstyrrelser ved både valproat monoterapi og kombinasjonsbehandling sammenlignet med populasjonen som ikke er eksponert for valproat. Det er vist at valproat krysser placenta hos både dyr og mennesker (se pkt 5.2). Dyrestudier: Teratogene effekter er vist hos mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3)

Medfødte misdannelser fra in utero-eksponering

[...]

Nevrouviklingsforstyrrelser fra in utero-eksponering

[...]

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid

[...]

Gravide kvinner

[...]

Risiko hos nyfødte

[...]

Menn og potensiell risiko for nevrouviklingsforstyrrelser hos barn av fedre behandlet med valproat i de 3 månedene før unnfangelsen

En retrospektiv observasjonsstudie i 3 nordiske land antyder økt risiko for nevrouviklingsforstyrrelser hos barn (fra 0 til 11 år) unnfanget av menn behandlet med valproat som monoterapi i de 3 månedene før unnfangelsen, sammenlignet med de som ble unnfanget av menn behandlet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi, med en sammenslått justert hazard ratio (HR) på 1,50 (95 % KI: 1,09-2,07). Den justerte kumulative risikoen for nevrouviklingsforstyrrelser varierte mellom 4,0 % til 5,6 % i valproatgruppen mot mellom 2,3 % til 3,2 % i lamotrigin/levetiracetamgruppen. Studien var ikke stor nok til å undersøke assosiasjoner til spesifikke subtyper av nevrouviklingsforstyrrelser og studiebegrensninger inkluderte potensiell usikkerhet ved indikasjon og forskjeller i oppfølgingstid mellom eksponeringsgrupper. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i valproatgruppen varierte mellom 5,0 og 9,2 år sammenlignet med 4,8 og 6,6 år for barn i lamotrigin/levetiracetamgruppen. Totalt sett er en økt risiko for nevrouviklingsforstyrrelser hos barn av fedre behandlet med valproat i de 3 månedene før unnfangelsen mulig, men årsakssammenheng med valproat er ikke bekreftet. I tillegg evaluerte studien ikke risikoen for

nevroutviklingsforstyrrelser for barn unnfanget av menn som avsluttet valproatbehandling mer enn 3 måneder før unnfangelsen (dvs. muliggjør en ny spermatogenese uten valproateksponering).

Som et forsiktighetstiltak bør forskrivere informere mannlige pasienter om denne potensielle risikoen og diskutere behovet for å vurdere effektiv prevensjon, inkludert for en kvinnelig partner, mens de bruker valproat og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4). Mannlige pasienter bør ikke donere sæd under behandlingen og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.

Mannlige pasienter som behandles med valproat bør regelmessig evalueres av sin behandlende lege for å vurdere om valproat fortsatt er den mest passende behandlingen for pasienten. For mannlige pasienter som planlegger å unnfange barn, bør passende behandlingsoalternativer vurderes og diskuteres med de mannlige pasientene. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfelle. Det anbefales å rådføre en spesialist med erfaring i behandling av <epilepsi> <bipolar lidelse> <migrene> etter behov.

Amming

[...]

Fertilitet

[...]

Pakningsvedlegg

[...]

2. Hva du må vite før du bruker <Invented name>

[...]

Graviditet, amming og fertilitet

Viktige råd til kvinner

Bipolar lidelse <og> <migrene>

- Ved bipolar lidelse <og> <migrene> må du ikke bruke <Invented name> hvis du er gravid.
- Ved bipolar lidelse <og> <migrene>, hvis du er en kvinne som kan få barn, må du ikke bruke <Invented name>, med mindre du bruker sikker prevensjon under hele behandlingen med <Invented name>. Ikke slutt å bruke <Invented name> eller prevensjonsmiddel før du har rådført deg med lege. Legen vil gi deg ytterligere råd.

Epilepsi

- Ved epilepsi må du ikke bruke <Invented name> hvis du er gravid, med mindre ingenting annet fungerer for deg.
- Ved epilepsi, hvis du er en kvinne som kan få barn, må du ikke bruke <Invented name>, med mindre du bruker sikker prevensjon under hele behandlingen med <Invented name>. Ikke slutt å bruke <Invented name> eller prevensjonsmiddel før du har rådført deg med lege. Legen vil gi deg ytterligere råd.

Risiko ved bruk av valproat under graviditet (uavhengig av tilstanden valproat brukes mot)

- Rådfør deg umiddelbart med lege dersom du planlegger å få barn eller er gravid.

- Valproat er forbundet med en risiko hvis det brukes under graviditet. Jo høyere dose, desto høyere er risikoen, men alle doser innebærer en risiko, også når valproat brukes i kombinasjon med andre medisiner for å behandle epilepsi.
- Valproat kan medføre alvorlige fosterskader og kan påvirke barnets fysiske og mentale utvikling under vekst etter fødselen.
- De hyppigst rapporterte fosterskadene inkluderer spina bifida (ryggmargsbrokk, en tilstand hvor ryggvirvlene ikke er riktig utviklet), misdannelser i ansikt og hodeskalle, hjerte, nyrer, urinveier, kjønnsorganer, armer og bein og flere relaterte misdannelser som påvirker flere organer og deler av kroppen. Fosterskader kan føre til alvorlige funksjonshemminger.
- Hørselsproblemer eller døvhet er rapportert hos barn eksponert for valproat under graviditeten.
- Misdannelser i øyet har blitt rapportert hos barn som ble utsatt for valproat under graviditeten i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse misdannelsene i øyet kan påvirke synet.
- Hvis du bruker valproat under graviditet, har du høyere risiko enn andre kvinner for å få et barn med medfødte misdannelser som krever medisinsk behandling. Siden valproat er blitt brukt i mange år, vet vi at ca. 11 av 100 barn vil ha medfødte misdannelser når moren har brukt valproat under svangerskapet. Til sammenligning er dette tallet 2-3 av 100 barn født av kvinner som ikke har epilepsi.
- Det er estimert at opptil 30-40 % av barn i førskolealder, hvor mødre brukte valproat under svangerskapet, kan ha utviklingsforstyrrelser i tidlig barndom. Påvirkede barn kan ha forsinket utvikling av gange og tale, ha nedsatte intellektuelle evner sammenlignet med andre barn, og ha språk- og hukommelsesvansker.
- Barn som er eksponert for valproat under svangerskapet diagnostiseres oftere med autismespekterforstyrrelser (ASD), og det foreligger noen tegn på at barn eksponert for valproat under svangerskapet har økt risiko for å få ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).
- Før legen forskriver dette legemidlet til deg, vil legen ha informert om risikoene for fosteret hvis du blir gravid mens du bruker valproat. Dersom du bestemmer deg for å bli gravid, må du ikke avbryte behandlingen med valproat eller prevensjonsmidler før du har snakket med lege.
- Noen p-piller (østrogenholdige p-piller) kan senke valproatnivået i blodet. Pass på å snakke med legen din for å finne ut hvilken prevensjonsmetode som er best egnet for deg.
- Dersom du er forelder eller omsorgsperson for en jente som behandles med valproat, må du kontakte lege når barnet får sin første menstruasjon (menarke).
- Rådfør deg med lege angående bruk av folsyretilskudd mens du prøver å bli gravid. Folsyre kan senke den generelle risikoen for spina bifida og tidlig spontanabort som foreligger ved alle svangerskap. Det er imidlertid usannsynlig at det vil senke risikoen for fosterskader forbundet med bruk av valproat.

Vennligst velg og les gjennom situasjonene, beskrevet nedenfor, som gjelder deg:

- **JEG STARTER BEHANDLING MED <INVENTED NAME>**
- **JEG BRUKER <INVENTED NAME> OG PLANLEGGER IKKE Å BLI GRAVID**
- **JEG BRUKER <INVENTED NAME> OG PLANLEGGER Å BLI GRAVID**
- **JEG ER GRAVID OG JEG BRUKER <INVENTED NAME>**

JEG STARTER BEHANDLING MED <INVENTED NAME>

Dersom dette er første gang du får foreskrevet <Invented name>, vil legen informere om risikoene for fosteret hvis du blir gravid. Straks du har mulighet til å få barn, må du bruke sikker prevensjon, uten avbrudd, under hele behandlingsperioden med <Invented name>. Rådfør deg med lege dersom du trenger råd om prevensjon.

Nøkkelinformasjon:

- Graviditet må utelukkes av lege ved hjelp av graviditetstest før behandling med <Invented name> startes opp.
- Du må bruke sikker prevensjon under hele behandlingen med <Invented name>.
- Du må diskutere egnede prevensjonsmetoder med lege. Legen vil gi deg informasjon om forebygging av graviditet, og kan henvise deg til spesialist for rådgivning om prevensjon.

- Du må ha regelmessige (minst årlige) timer hos spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse eller epilepsi <eller> <migrene>. Legen vil da sørge for at du er klar over og har forstått risikoene og rådene relatert til bruk av valproat under graviditet.
- Informer lege dersom du ønsker å få barn.
- Informer lege umiddelbart dersom du er gravid eller tror du er gravid.

JEG BRUKER <INVENTED NAME> OG PLANLEGGER IKKE Å BLI GRAVID

Sørg for å bruke effektiv prevensjon, uten avbrudd, under hele behandlingen med <Invented name> dersom du fortsetter behandling med <Invented name>, men ikke planlegger å få barn. Rådfør deg med lege dersom du trenger råd om prevensjon.

Nøkkelinformasjon:

- Du må bruke sikker prevensjon under hele behandlingen med <Invented name>.
- Du må diskutere egnede prevensjonsmetoder med lege. Legen vil gi deg informasjon om forebygging av graviditet, og kan henvise deg til spesialist for rådgivning om prevensjon.
- Du må ha regelmessige (minst årlige) timer hos spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse eller epilepsi <eller> <migrene>. Legen vil da sørge for at du er klar over og har forstått risikoene og rådene relatert til bruk av valproat under graviditet.
- Informer lege dersom du ønsker å få barn.
- Informer lege umiddelbart dersom du er gravid eller tror du er gravid.

JEG BRUKER <INVENTED NAME> OG PLANLEGGER Å BLI GRAVID

Avtal time med lege først, dersom du planlegger å bli gravid.

Ikke slutt å bruke <Invented name> eller prevensjonsmiddel før du har rådført deg med lege. Legen vil gi deg ytterligere råd.

Barn født av mødre som har brukt valproat under svangerskapet, har en betydelig risiko for misdannelser og utviklingsforstyrrelser som kan være svært alvorlige. Legen vil henvise deg til en spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse <migrene> eller epilepsi, slik at alternative behandlingsmuligheter kan vurderes tidlig. Spesialisten kan igangsette flere tiltak slik at graviditeten blir så enkel som mulig, og slik at enhver risiko for deg og det ufødte barnet reduseres så mye som mulig.

Spesialisten kan bestemme seg for å endre dosen av <Invented name> eller bytte til et annet legemiddel, eller avbryte behandlingen med <Invented name> i god tid før du blir gravid. Dette er for å sørge for at tilstanden din er stabil.

Rådfør deg med lege angående bruk av folsyretilskudd når du planlegger å bli gravid. Folsyre kan senke den generelle risikoen for spina bifida og tidlig spontanabort som foreligger ved alle svangerskap. Det er imidlertid usannsynlig at det vil senke risikoen for fosterskader forbundet med bruk av valproat.

Nøkkelinformasjon:

- Ikke slutt å bruke <Invented name> med mindre legen ber deg om det.
- Ikke slutt å bruke prevensjonsmiddel før du har rådført deg med lege, og dere har lagt en plan som sikrer at tilstanden din er under kontroll og at risikoene for fosteret senkes.
- Avtal en time med lege. Legen vil da sørge for at du er klar over og har forstått risikoene og rådene relatert til bruk av valproat under graviditet.
- Legen vil prøve å bytte til et annet legemiddel eller avbryte behandlingen med <Invented name> i god tid før du blir gravid.
- Informer legen umiddelbart dersom du er gravid eller tror du er gravid.

JEG ER GRAVID OG JEG BRUKER <INVENTED NAME>

Ikke slutt å ta <Invented name> med mindre legen ber deg om det, da tilstanden din kan forverre seg. Avtal en snarlig time hos legen dersom du er gravid eller tror du er gravid. Legen vil gi deg ytterligere råd.

Barn født av mødre som brukte valproat under svangerskapet, har en betydelig risiko for misdannelser og utviklingsforstyrrelser som kan være svært alvorlige.

Du vil bli henvist til en spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse eller epilepsi, slik at alternative behandlingsmuligheter kan vurderes.

I unntakstilfeller hvor <Invented name> er det eneste tilgjengelige behandlingsalternativet under graviditet, vil den underliggende tilstanden din og utviklingen av det ufødte barnet ditt bli nøye overvåket. Du og partneren din kan få støtte og rådgivning angående bruk av valproat under svangerskap.

Rådfør deg med lege angående bruk av folsyretilskudd. Folsyre kan senke den generelle risikoen for spina bifida og tidlig spontanabort som foreligger ved alle svangerskap. Det er imidlertid usannsynlig at det vil senke risikoen for fosterskader forbundet med bruk av valproat.

Nøkkelinformasjon:

- Avtal en snarlig time hos legen dersom du er gravid eller tror du er gravid.
- Ikke slutt å ta <Invented name> med mindre legen ber deg om det.
- Sørg for at du henvises til spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi eller bipolar lidelse <eller> <migrene>, for å vurdere behovet for alternative behandlingsmuligheter.
- Du må få grundig veiledning om risiko ved bruk av <Invented name> under graviditet, inkludert risikoen for medfødte misdannelser (teratogenisitet) og fysiske og mentale utviklingsforstyrrelser hos barn.
- Sørg for at du henvises til spesialist for overvåking av fosteret, slik at mulige misdannelser kan oppdages.

Les gjennom pasientveiledningen du får fra legen. Du vil også motta et pasientkort fra apoteket for å minne deg om risikoen forbundet med valproat ved graviditet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Viktige råd til mannlige pasienter

Potensielle risikoer knyttet til å ta valproat i de 3 månedene før unnfangelsen av et barn

En studie antyder en mulig risiko for bevegelsesforstyrrelser og psykiske utviklingsforstyrrelser (problemer med tidlig barndomsutvikling) hos barn unnfanget av fedre behandlet med valproat i de 3 månedene før unnfangelsen. I denne studien hadde ca. 5 av 100 barn slike forstyrrelser når de ble unnfanget av fedre behandlet med valproat, sammenlignet med ca. 3 av 100 barn når de ble unnfanget av fedre behandlet med lamotrigin eller levetiracetam (andre legemidler som kan brukes til å behandle sykdommen din). Risikoen for barn unnfanget av fedre som avsluttet valproatbehandling 3 måneder (tiden som trengs for å danne ny sæd) eller lenger før unnfangelse er ikke kjent. Studien har noen begrensninger, og derfor er det ikke klart om den økte risikoen for bevegelses- og psykiske utviklingsforstyrrelser antydnet av denne studien er forårsaket av valproat. Studien var ikke stor nok til å vise hvilken spesifikk bevegelses- og psykisk utviklingsforstyrrelse barn kan ha risiko for å utvikle.

Som et sikkerhetstiltak vil legen din diskutere med deg:

- **Den potensielle risikoen hos barn unnfanget av fedre behandlet med valproat**
- **Behovet for å vurdere effektiv prevensjon for deg og din kvinnelige partner under behandlingen og i 3 måneder etter avsluttet behandling**
- **Behovet for å konsultere legen din når du planlegger å unnfange et barn og før du slutter med prevensjon**

- Muligheten for andre behandlinger som kan brukes til å behandle sykdommen din, avhengig av din individuelle situasjon

Du skal ikke donere sæd når du tar valproat og i 3 måneder etter avsluttet behandling med valproat.

Snakk med legen din hvis du tenker på å få barn.

Snakke med lege hvis din kvinnelige partner blir gravid mens du brukte valproat i løpet av 3 måneder før unnfangelsen og du har spørsmål. Ikke avbryt behandlingen uten å snakke med lege. Hvis du avbryter behandlingen, kan symptomene dine bli verre.

Du bør få regelmessige avtaler med legen din. Under besøket vil legen snakke med deg om forholdsreglene knyttet til bruk av valproat og muligheten for å bruke andre behandlinger for sykdommen din, avhengig av din individuelle situasjon.

Sørg for at du leser pasientveiledningen du vil motta fra legen din. Du vil også få et pasientkort fra apoteket for å minne deg på de potensielle risikoene ved bruk av valproat.

3. Hvordan du bruker <Invented name>

[...]

Jenter og kvinner som kan bli gravide

Behandling med <Invented name> skal initieres og følges opp av spesialist med erfaring innen behandling av <epilepsi> <eller> <bipolar lidelse> <eller> <migrene>.

Mannlige pasienter

Det anbefales at behandling med <Invented name> initieres og følges opp av spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi <eller> bipolar lidelse <eller migrene>. Se avsnitt 2 Viktige råd for mannlige pasienter

Vedlegg III

Vilkår for markedsføringstillatelsen

Vilkår for markedsføringstillatelse(e) til legemiddel/legemidler som inneholder valproat og lignende substanser

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende vilkår innen den angitte tidsfristen:

<p>Innehavere av markedsføringstillatelse for legemidler med valproat-relaterte innholdsstoffer skal gjennomføre en ny ikke-intervensjonell sikkerhetsstudie etter godkjenning for å gi resultatene av tilleggsanalysene etterspurt i sammenheng med vurdering av resultatene fra studien EUPAS34201. Dette for å videre undersøke sammenheng mellom fars eksponering for valproat og risikoen for medfødte anomalier og nevrouviklingsforstyrrelser (inkludert autisme) hos avkommet.</p> <p>Protokoll skal sendes til PRAC i samsvar med artikkel 107n (1) i Direktiv 2001/83/EF:</p> <p>Den endelige studierapporten skal sendes til PRAC:</p>	<p>Innen 6 måneder etter CMDh-vedtak /kommisjonsvedtak.</p> <p>Innen 1 år etter godkjenning av studieprotokollen</p>
<p>Innehavere av markedsføringstillatelse for legemidler med valproat-relaterte innholdsstoffer skal utvikle og distribuere opplæringsmaterieell i overensstemmelse med avtalt grunninnhold. Opplæringsmateriellet skal sikre at forskrivere er informert om og at pasientene forstår de potensielle risikoene assosiert med fars eksponering for valproat.</p> <p>Dette skal innsendes til nasjonale myndigheter:</p>	<p>Innen 3 måneder etter CMDh-vedtak /kommisjonsvedtak.</p>
<p>Alle innehavere av markedsføringstillatelse skal oppdatere sin RMP og innsende denne til relevant nasjonal myndighet via korrekt prosedyre</p> <p>Følgende skal være inkludert i RMP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nevrouviklingsforstyrrelser hos barn unnfanget av fedre behandlet med valproat før unnfangelse som en viktig potensiell risiko - At kategori 1 PASS for fedre er fullført - Den nye kategori 1 studien for videre undersøkelser av sammenheng mellom fars eksponering for valproat og risikoen for medfødte anomalier og nevrouviklingsforstyrrelser (inkludert autisme) hos avkommet. - Ekstra materieell som risikominimeringstiltak relatert til bruk av valproate hos mannlige pasienter: <ul style="list-style-type: none"> o Pasientveiledning for mannlige pasienter o Oppdatert versjon av Veiledning for helsepersonell o Oppdatert versjon av pasientkort 	<p>Innen 3 måneder etter CMDh-vedtak /kommisjonsvedtak.</p>

Vedlegg IV

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2024 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. mars 2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	09. mai 2024