

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o končnem poročilu o naloženi neintervencijski PASS za zdravilo/zdravila, ki vsebujejo učinkovino valproat ter jih zadeva končno poročilo o PASS, so znanstveni zaključki sledeči.

Po pregledu rezultatov v končnem poročilu študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS), ki je bila imetnikom dovoljenj za promet (MAH) z zdravili z valproatom v Evropski uniji (EU) naložena v okviru napotitvenega postopka po členu 31, zaključenem leta 2018, ter po pregledu predkliničnih podatkov, dosedanjih podatkov iz literature, prispevka zunanjih deležnikov (vključno s predstavniki organizacij bolnikov in organizacij zdravstvenih delavcev) ter kliničnih strokovnjakov, ki so se udeležili sestanka znanstvene svetovalne skupine (SAG) za nevrologijo, odbor PRAC v skladu s plenarnim zasedanjem od 8. do 11. januarja 2024 soglaša z naslednjim:

Izvedena je bila populacijska, retrospektivna kohortna študija z uporabo podatkovnih baz z Danske (DK), Švedske (SE) in Norveške (NO), namenjena ovrednotenju očetovske izpostavljenosti valproatu in tveganja za nevrorazvojne motnje (NDD – *neurodevelopmental disorders*), vključno z motnjami avtističnega spektra (ASD – *autism spectrum disorders*), in kongenitalne malformacije pri potomcih. Rezultati študije kažejo večje tveganje za NDD, vključno z ASD, a nobenih razlik v tveganju za kongenitalne malformacije pri potomcih očetov, izpostavljenih valproatu, v primerjavi s potomci očetov, izpostavljenih lamotriginu ali levetiracetamu. Trend k večjemu tveganju za NDD (vključno z ASD), je bil opažen v podatkih NO, SE in DK, vendar v nobeni od treh posameznih držav ni bil statistično značilen, kumulativni podatki iz vseh treh držav skupaj pa so pokazali mejno statistično značilno večje tveganje. Toda upošteva omejitve te študije, vključno z možnim motečim vplivom indikacij in razlik v času spremljanja med izpostavljenima skupinama, skupaj z (maloštevilnimi) informacijami iz drugih virov ter na podlagi prispevka zunanjih deležnikov in kliničnih strokovnjakov je odbor PRAC to tveganje ocenil kot možno (potencialno – tj. vzročnost ni ugotovljena).

Upošteva resnost NDD (vključno z ASD) in njihov vseživljenjski vpliv na otroke in družine je odbor PRAC poleg tega sklenil, da je treba izsledke študije, vključno z vsemi negotovostmi, posredovati bolnikom in zdravstvenim delavcem. Potrdil je tudi, da so trenutno razpoložljivi podatki zadostna utemeljitev za uvedbo previdnostnih, tveganju sorazmernih ukrepov, tudi v luči potrjenega večjega tveganja za otroke po izpostavljenosti valproatu *in utero*. Prispevek kliničnih strokovnjakov in deležnikov podpira tudi sklep odbora PRAC, da od MAH zahteva obravnavo negotovosti ugotovljenega možnega tveganja z (novimi) dodatnimi analizami, vključno z analizami podskupin in stratifikacijo, v okviru nove PASS 1. kategorije z ustreznimi mejniki.

V luči vsega naštetega odbor PRAC v zvezi z bolniki moškega spola priporoča **posodobitev informacij o zdravilih** za zdravila, ki vsebujejo valproat, da bodo vsebovale naslednje:

- Priporočljivo je, da zdravljenje z valproatom uvede in nadzoruje specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju epilepsije <ali> bipolarni motnje <ali migrene>. Specialisti na splošno najboljše poznajo pogoje predpisovanja in so najbolj primerni, da (ponovno) ovrednotijo potrebo po uvedbi ali nadaljevanju zdravljenja z valproatom ali po prehodu na drugo zdravilo, če bolnik želi zaploditi otroka.
- Potrebo po rednih pregledih pri specialistu, ki oceni, ali je valproat (še vedno) najprimernejše zdravilo in ki bolnika moškega spola opozori na možno tveganje za NDD (vključno z ASD) med uporabo valproata v času spočetja ter se z njim pogovori, ali želi spočeti otroka. Potrebo po takšnih pregledih in njihovi pogostnosti lahko določita bolnik in zdravnik ob upoštevanju bolnikovih potreb in individualnih okoliščin.

- Informacije o možnem tveganju za NDD pri potomcih očetov, zdravljenih z valproatom okoli časa spočetja. To vključuje priporočilo predpisovalcem, naj bolnike seznanijo z možnim tveganjem in se z njimi pogovorijo o potrebi po učinkoviti kontracepciji za moške uporabnike valproata in njihove partnerke. Bolnikom moškega spola je treba tudi svetovati, naj se v primeru načrtovanega spočetja otroka in pred prenehanjem uporabe kontracepcije posvetujejo s specialistom. Če uporabnik valproata načrtuje spočetje otroka, je pomembno tudi pretehtati možna druga zdravljenja. Bolnikom moškega spola je treba naročiti, da med zdravljenjem z valproatom in vsaj še 3 mesece po prenehanju zdravljenja ne smejo darovati semena.
- Zdravstvenim delavcem in bolnikom so na voljo izobraževalna gradiva. Bolnikom moškega spola, ki jemljejo valproat, je treba izročiti vodnik za bolnike.

Odbor PRAC je poleg tega priporočil naslednje  **dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganj:**

- V posodobitev obstoječega vodnika za zdravstvene delavce je treba vključiti posebno poglavje o bolnikih moškega spola. To poglavje naj zdravstvene delavce seznanji z možnim tveganjem za NDD (vključno z ASD) po izpostavljenosti očeta valproatu; obsegati mora napotke, ki jih je treba posredovati bolnikom moškega spola in njihovim partnerkam. Odbor soglaša s posodobljeno angleško "osnovno verzijo vodnika za zdravstvene delavce", ki vključuje posebno poglavje o uporabi valproata pri moških bolnikih; ta dopolnjuje trenutno verzijo, ki je osredotočena na program preprečevanja nosečnosti pri dekletih in ženskah v rodni dobi.
- Posodobitev kartice za bolnike za valproat z informacijami o možnem tveganju za NDD po očetovi izpostavljenosti valproatu. Ta kartica, ki je pritrjena na zunanjo ovojnino, zagotavlja, da informacije prejmejo vsi bolniki ob vsaki izdaji valproata. Poleg tega farmacevtom olajša opozarjanje bolnikov na tveganja, povezana z zdravilom, ne da bi morali sami izročati gradivo.
- Nov, poseben vodnik za bolnike moškega spola, ki obvešča o tveganjih in olajšuje pogovor o njih. Na obstoječi kartici za bolnika je mogoče navesti le omejen obseg informacij, po mnenju odbora PRAC pa je ključno, da so bolniki dobro seznanjeni z možnim tveganjem za potomce v primeru uporabe valproata okoli časa spočetja ter da dobijo napotek, kako to tveganje čim bolj zmanjšati. Vodnik za bolnike mora pojasniti razpoložljive dokaze in negotovosti v zvezi s tveganjem ter podrobno razložiti skrbi v zvezi z uporabo valproata pri bolnikih moškega spola. Ključna sporočila, ki jih je treba obravnavati v tem izobraževalnem gradivu za bolnike moškega spola, se razlikujejo od ključnih sporočil v gradivu za bolnice ženskega spola, zato odbor PRAC meni, da je potreben ločen vodnik za bolnike moškega spola.

Odbor PRAC priporoča razdeljevanje  **neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC)**  za ozaveščanje zdravstvenih delavcev o možnem tveganju valproata pri bolnikih moškega spola, o potrebi po seznanjanju trenutnih moških uporabnikov valproata z možnim tveganjem, o potrebi po ponovnem pretehtanju zdravljenja pri bolnikih moškega spola in o predlaganih priporočilih in posodobitvah informacij o zdravilu.

Vsi imetniki dovoljenj za promet morajo predložiti posodobljen načrt za obvladovanje tveganj (RMP) v 3 mesecih po zaključku postopka EMEA-H-N-PSR-J-0043. RMP mora odražati, da je bila dokončana PASS pri očetih ter mora ustrezno navesti njene rezultate in tudi vse rutinske in dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganj (RMM), o katerih se je dogovoril odbor PRAC v trenutnem postopku. V dokument mora biti vključena tudi nova PASS 1. kategorije, kot je priporočeno zgoraj.

#### **Dodatni ukrepi za imetnike dovoljenj za promet z zdravilom:**

- Imetnikom dovoljenj za promet (MAH) se močno priporoča objava rezultatov študije PASS v znanstveni reviji, saj bi bilo posredovanje rezultatov študije koristno in pomembno za prihodnje raziskave.

- Kar zadeva dodatne analize, je treba odboru PRAC v 6 mesecih po zaključku trenutnega postopka predložiti protokol študije v pregled in odobritev. Dodatne analize morajo biti izvedene kot del nove PASS 1. kategorije in morajo obravnavati vprašanja, navedena v poročilu o oceni (AR) odbora PRAC.

#### **Nadaljnji ukrepi za pristojne nacionalne organe (NCA):**

Za izboljšanje ozaveščenosti v klinični praksi lahko pristojni nacionalni organi razmislijo o dodatnih načinih (vključno z ustreznimi revijami) in prilagojenih pobudah na nacionalni ravni, da bi spodbudili širjenje informacij o možnem tveganju za NDD pri otrocih očetov, zdravljenjih z valproatom, ter napotkov za zdravstvene delavce in bolnike.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

#### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije zdravil, ki vsebujejo učinkovino valproat in jih zadeva končno poročilo PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem teh zdravil nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb, podrobno predstavljenih zgoraj.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki jih zadeva končno poročilo PASS.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo učinkovino valproat, v poglavjih 4.2, 4.4 in 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter poglavjih 2 in 3 navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

[...]

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

[...]

#### Deklice in ženske v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> mora začeti in nadzorovati specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije <ali> bipolarni motnje ali <migrene>. Valproata se ne sme uporabljati pri deklicah in ženskah v rodni dobi, razen če druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenese. Valproat je treba predpisovati in izdajati v skladu s programom za preprečevanje nosečnosti med uporabo valproata (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Koristi in tveganja je treba ponovno skrbno oceniti na rednih ponovnih ocenah zdravljenja. Valproat naj bi po možnosti predpisovali kot samostojno zdravljenje (monoterapijo) in v najmanjšem učinkovitem odmerku, če je le možno v obliki s podaljšanim sproščanjem. Dnevni odmerek je treba razdeliti na vsaj dva enkratna odmerka (glejte poglavje 4.6).

#### **Moški**

**Priporočljivo je, da zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> uvede in nadzoruje specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije <ali> bipolarni motnje <ali migrene> (glejte poglavji 4.4 in 4.6).**

#### Bolniki z insuficienco ledvic

[...]

#### Način uporabe

[...]

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Program za preprečevanje nosečnosti**

Uporabo valproata spremlja velika možnost za teratogene učinke, zato imajo otroci, *in utero* izpostavljeni valproatu, veliko tveganje za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo <Izmišljeno ime> je kontraindicirano v naslednjih okoliščinah:

#### Zdravljenje epilepsije

- med nosečnostjo, razen če ni na voljo nobenega drugega ustreznega zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Zdravljenje bipolarni motnje <in profilaksa migrenskih napadov>

- med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti:

Predpisovalec mora zagotoviti

- da so v vsakem posameznem primeru ocenjene individualne okoliščine in je v pogovor vključena tudi bolnica, tako da je zagotovljeno njeno sodelovanje; z bolnico se je treba pogovoriti o terapevtskih možnostih in poskrbeti, da razume tveganja in ukrepe, potrebne za zmanjšanje tveganj.
- oceno možnosti za nosečnost pri vseh bolnicah.
- da bolnica razume tveganja za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje in se jih zaveda, vključno z velikostjo teh tveganj pri otrocih, *in utero* izpostavljenih valproatu.
- da bolnica razume potrebo po izvajanju testov nosečnosti pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem, kot je potrebno.
- da je bolnica deležna svetovanja o kontracepciji in da je sposobna upoštevati potrebo po učinkoviti kontracepciji (za dodatne podrobnosti glejte podpoglavje o kontracepciji v tem uokvirjenem opozorilu), in sicer neprekinjeno med celotnim zdravljenjem z valproatom.
- da bolnica razume potrebo po rednih (vsaj enkrat letnih) ponovnih ocenah zdravljenja, ki jih opravi specialist z izkušnjami pri vodenju epilepsije ali bipolarni motnje <ali migrene>.
- da bolnica razume potrebo po posvetu s svojim zdravnikom, čim začne načrtovati nosečnost, tako da je zagotovljen pravočasen pogovor in prehod na druge terapevtske možnosti, preden bolnica zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo.
- da bolnica razume potrebo po nujnem posvetu s svojim zdravnikom v primeru nosečnosti.
- da bolnica dobi vodnik za bolnice.
- da bolnica potrdi, da razume tveganja in potrebne previdnostne ukrepe, povezane z uporabo valproata (letni obrazec o seznanitvi s tveganji).

Ti pogoji veljajo tudi na ženske, ki trenutno niso spolno aktivne, razen če po mnenju predpisujočega zdravnika tehtni razlogi kažejo, da ni tveganja za nosečnost.

#### Deklice

- Predpisovalci morajo poskrbeti, da starši/negovalci deklic razumejo potrebo po posvetu s specialistom, ko deklica, ki prejema valproat, dobi menarho.
- Predpisovalec mora poskrbeti, da dobijo starši/negovalci deklice, ki je dobila menarho, izčrpne informacije o tveganjih za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, vključno z velikostjo teh tveganj pri otrocih, *in utero* izpostavljenih valproatu.
- Pri bolnicah, ki se jim je pojavila menarha, mora predpisujoči specialist vsako leto ponovno oceniti potrebo po zdravljenju z valproatom in pretehtati druge možnosti zdravljenja. Če je valproat edino primerno zdravilo, se mora pogovoriti o potrebi po uporabi učinkovite kontracepcije in vseh drugih pogojih programa za preprečevanje nosečnosti. Specialist si mora po najboljših močeh prizadevati, da bi deklice prevedel na drugo zdravljenje, preden odrastejo.

#### Test nosečnosti

Pred začetkom zdravljenja z valproatom je treba izključiti nosečnost. Ženskam v rodni dobi se zdravljenja z valproatom ne sme uvesti brez negativnega testa nosečnosti (plazemski test nosečnosti), ki ga potrdi zdravnik, tako da je izključena nenačrtovana nosečnost.

#### Kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki jim je predpisan valproat, morajo neprekinjeno, med celotnim zdravljenjem z valproatom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Tem bolnicam je treba dati izčrpne informacije o preprečevanju nosečnosti. Če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, jih je treba napotiti na svetovanje o kontracepciji. Uporabljati morajo vsaj eno učinkovito metodo kontracepcije (po možnosti takšen, ki ni odvisen od uporabnice, na primer maternični vložek ali vsadek) ali dve dopolnjujoči se metodi kontracepcije, vključno s pregradno metodo. V vsakem primeru je treba pri izbiri kontracepcije oceniti individualne okoliščine in v pogovor vključiti bolnico, da je zagotovljeno njeno sodelovanje in upoštevanje izbranih ukrepov. Tudi če ima amenorejo, mora upoštevati vse napotke o učinkoviti kontracepciji.

#### Zdravila, ki vsebujejo estrogene

Sočasna uporaba estrogenskih zdravil, vključno s hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogene, lahko potencialno zmanjša učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.5). Predpisovalci morajo ob uvedbi ali prenehanju uporabe estrogenskih zdravil spremljati klinični odziv (obvladanje konvulzij ali urejenost razpoloženja).

Po drugi strani pa valproat ne zmanjšuje učinkovitosti hormonskih kontraceptivov.

#### Letne ocene zdravljenja pri specialistu

Specialist mora vsaj enkrat letno ponovno oceniti, ali je valproat za bolnico najprimernejše zdravljenje. Specialist se mora pogovoriti o letnem obrazcu o seznanitvi s tveganji ob uvedbi zdravljenja in na vsaki letni ponovni oceni zdravljenja ter zagotoviti, da je bolnica razumela njegovo vsebino.

#### Načrtovanje nosečnosti.

Če ženska prejema valproat zaradi epilepsije in načrtuje nosečnost, mora specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije, ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Po najboljših močeh si je treba prizadevati, da bi ženska prešla na drugo zdravljenje, preden zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Če zamenjava ni mogoča, mora biti ženska deležna dodatnega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka kot pomoč pri njeni obveščeni odločitvi glede načrtovanja družine.

Če ženska prejema valproat zaradi bipolarnе motnje <ali> <migrene> in namerava zanositi, se mora posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje <ali> <migrene>; zdravljenje z valproatom je treba prenehati in, če je potrebno, preiti na drugo zdravilo, preden ženska zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo.

#### V primeru nosečnosti

Če ženska, ki uporablja valproat, zanosi, jo je treba nemudoma napotiti k specialistu, da ponovno ovrednoti zdravljenje z valproatom in presodi o drugih možnostih. Bolnice, pri katerih je prišlo do izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, in njihove partnerje je treba napotiti k specialistu, ki ima izkušnje na področju <teratologije> {stavak je treba prilagoditi glede na zdravstveni sistem} za oceno in svetovanje glede izpostavljene nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

#### Farmacevt mora zagotoviti

- da je ob vsaki izdaji valproata priložena opozorilna kartica za bolnika in da bolnice razumejo njeno vsebino.
- da je bolnicam naročeno, naj v primeru načrtovane ali domnevne nosečnosti ne prenehajo zdravljenja z valproatom, ter naj se nemudoma obrnejo na specialista.

#### Izobraževalna gradiva

Da bi zdravstvenim delavcem in bolnicam pomagal pri izogibanju izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripravil izobraževalna gradiva, ki poudarjajo opozorila, dajejo smernice za uporabo valproata pri ženskah v rodni dobi in navajajo podrobnosti o programu preprečevanja nosečnosti. Vsem ženskam v rodni dobi, ki uporabljajo valproat, je treba izročiti vodnik za bolnike in opozorilno kartico za bolnico.

Specialist mora ob uvedbi zdravljenja in na vsakem letnem pregledu zdravljenja z valproatom uporabiti letni obrazec o seznanitvi s tveganji.

### **Uporaba pri bolnikih moškega spola**

**Retrospektivna opazovalna študija kaže večje tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred otrokovim spočetjem, kot pri otrocih očetov, zdravljenih z lamotriginom ali levetiracetamom (glejte poglavje 4.6).**

**Iz previdnosti morajo predpisovalci bolnike moškega spola seznaniti s tem možnim tveganjem (glejte poglavje 4.6) in se z njimi pogovoriti o potrebi po učinkoviti kontracepciji, tudi za partnerko, med uporabo valproata in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z njim. Moški med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po prenehanju zdravljenja ne smejo darovati semena.**

**Predpisovalec mora bolnike moškega spola, zdravljene z valproatom, redno pregledovati, da oceni, ali je valproat za bolnika še vedno najprimernejše zdravilo. Pri bolnikih moškega spola, ki načrtujejo spočetje otroka, je treba razmisliti o ustreznih drugih možnostih zdravljenja in se z njimi o teh možnostih pogovoriti. V vsakem primeru je treba oceniti bolnikove individualne okoliščine. Priporočljivo je poiskati nasvet specialista, ki ima izkušnje z vodenjem <epilepsije> <bipolarnе motnje> <ali> <migrene>, kot je primerno.**

**Za zdravstvene delavce in za bolnike moškega spola so na voljo izobraževalna gradiva. Bolnikom moškega spola, ki jemljejo valproat, je treba izročiti vodnik za bolnike.**



[...]

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost in ženske v rodni dobi

[...]

##### Teratogenost in razvojni učinki zaradi izpostavljenosti in utero

*Z valproatom povezano tveganje zaradi izpostavljenosti v nosečnosti*

**Pri ženskah** sta tako monoterapija z valproatom kot politerapija z valproatom, ki obsega še druga antiepileptična zdravila, pogosto povezani z nenormalnimi izidi nosečnosti. Razpoložljivi podatki pri monoterapiji in politerapiji z valproatom kažejo večje tveganje za večje prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje kot v populaciji, ki ni izpostavljena valproatu.

Ugotovljeno je, da valproat pri živalih in pri človeku prehaja skozi placentno pregrado (glejte poglavje 5.2).

Pri živalih: teratogeni učinki so dokazani pri miših, podganah in kuncih (glejte poglavje 5.3).

##### *Prirojene malformacije zaradi izpostavljenosti in utero*

[...]

##### *Nevrorazvojne motnje zaradi izpostavljenosti in utero*

[...]

##### Če ženska načrtuje nosečnost

[...]

##### Nosečnice

[...]

##### Tveganje za novorojenčka

[...]

##### **Moški in možno tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred spočetjem**

**Retrospektivna opazovalna študija v 3 nordijskih državah kaže večje tveganje za nevrorazvojne motnje (NDD – neuro-developmental disorders) pri otrocih (starih od 0 do 11 let) očetov, zdravljenih z monoterapijo z valproatom v 3 mesecih pred otrokovim spočetjem, kot pri otrocih očetov, zdravljenih z monoterapijo z lamotriginom ali levetiracetamom; kumulativno prilagojeno razmerje ogroženosti (ROg) je 1,50 (95 % IZ: 1,09-2,07). Prilagojeno kumulativno tveganje za NDD je bilo v skupini z valproatom med 4,0 % in 5,6 % in v sestavljeni skupini z lamotriginom/levetiracetamom med 2,3 % in 3,2 %. Študija ni bila dovolj velika za ugotavljanje povezanosti s specifičnimi podvrstami NDD, med omejitvami študije pa so možni moteči vplivi glede na indikacijo ter razlike v času spremljanja med izpostavljenima skupinama. Povprečni čas spremljanja otrok v skupini z valproatom je bil med 5,0 in 9,2 let, v skupini z lamotriginom/levetiracetamom pa med 4,8 in 6,6 let. V celoti gledano je mogoče, da imajo otroci očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred spočetjem, večje tveganje za NDD; vzročna vloga valproata je možna, ni pa potrjena. Poleg tega študija ni ocenila tveganja za NDD pri otrocih, rojenih moškim, ki so valproat prenehali jemati več kot 3 mesece pred spočetjem (tj. tako, da je bila mogoča nova spermatogeneza brez izpostavljenosti valproatu).**

**Iz previdnosti morajo predpisovalci bolnike moškega spola seznaniti s tem možnim tveganjem in se z njimi pogovoriti o potrebi po učinkoviti kontracepciji, tudi za partnerko, med uporabo valproata in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z njim (glejte poglavje 4.4). Bolniki moškega spola med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po prenehanju zdravljenja ne smejo darovati semena.**

**Predpisovalec mora bolnike moškega spola, zdravljenega z valproatom, redno pregledovati, da oceni, ali je valproat za bolnika najprimernejše zdravilo. Pri bolnikih moškega spola, ki**

**načrtujejo spočetje otroka, je treba razmisliti o ustreznih drugih možnostih zdravljenja in se z njimi o teh možnostih pogovoriti. V vsakem primeru je treba oceniti bolnikove individualne okoliščine. Priporočljivo je poiskati nasvet specialista, ki ima izkušnje z vodenjem <epilepsije> <bipolarne motnje> <migrene>, kot je primerno.**

Dojenje

[...]

Plodnost

[...]

## **Navodilo za uporabo**

[...]

## **2. Kaj morate vedeti, preden <boste vzeli> <boste uporabili> zdravilo X**

[...]

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

#### **Pomemben napotek za ženske**

Bipolarna motnja <in> <migrena>

- Če ste noseči, za zdravljenje bipolarne motnje <ali> <migrene> ne smete uporabljati zdravila <Izmišljeno ime>.

Če ste ženska v rodni dobi, za bipolarno motnjo <ali> <migreno> ne smete jemati zdravila <Izmišljeno ime>, razen če med celotnim zdravljenjem z zdravilom <Izmišljeno ime> uporabljate učinkovito metodo preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). Ne prenehajte jemati zdravila <Izmišljeno ime> ali uporabljati kontracepcije, dokler se o tem ne posvetujete s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo dal nadaljnje napotke.

Epilepsija

- Če ste noseči, za zdravljenje epilepsije ne smete uporabljati zdravila <Izmišljeno ime>, razen če vam ne pomaga nobeno drugo zdravilo.
- Če ste ženska v rodni dobi, za epilepsijo ne smete jemati zdravila <Izmišljeno ime>, razen če med celotnim zdravljenjem z zdravilom <Izmišljeno ime> uporabljate učinkovito metodo preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). Ne prenehajte jemati zdravila <Izmišljeno ime> ali uporabljati kontracepcije, dokler se o tem ne posvetujete s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo dal nadaljnje napotke.

Tveganja uporabe valproata med nosečnostjo (ne glede na bolezen, za katero se uporablja valproat)

- Če načrtujete, da bi zanosili, ali če ste noseči, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Uporaba valproata med nosečnostjo je povezana s tveganjem. Kolikor večji je odmerek, toliko večje je tveganje, toda vsi odmerki so povezani s tveganjem, in sicer tudi če je valproat uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje epilepsije.
- Povzroči lahko resne prirojene napake in vpliva na otrokov telesni in duševni razvoj med rastjo otroka po rojstvu.
- Med prirojenimi napakami, o katerih so najpogosteje poročali, so spina bifida (pri kateri se kosti v hrbtenici ne razvijejo pravilno), malformacije obraza in lobanje, malformacije srca, ledvic, sečil in spolnih organov, napake udov in številne spremljajoče malformacije, ki prizadenejo več organov in delov telesa. Prirojene napake lahko povzročijo invalidnost, ki je lahko huda.
- Pri otrocih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni valproatu, so poročali o težavah s sluhom ali gluhosti.
- Pri otrocih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni valproatu, so poročali o malformacijah oči ob enem z drugimi prirojenimi malformacijami. Te malformacije oči lahko prizadenejo vid.
- Če med nosečnostjo jemljete valproat, imate v primerjavi z drugimi ženskami večje tveganje, da bo imel vaš otrok prirojene napake, ki bodo zahtevale zdravljenje. Ker je valproat v uporabi že dolga leta, vemo, da bo imelo prirojene napake približno 11 od 100 otrok žensk, ki jemljejo valproat, medtem ko se pri otrocih žensk, ki nimajo epilepsije, takšne napake pojavijo pri 2 do 3 otrocih od 100 otrok.
- Ocenjujejo, da ima v zgodnjem otroštvu težave z razvojem od 30 do 40 % tistih predšolskih otrok, katerih matere so med nosečnostjo jemale valproat. Prizadeti otroci pozneje shodijo in

začnejo pozneje govoriti, so intelektualno manj zmogljivi od drugih otrok in imajo težave z jezikom in spominom.

- Pri otrocih, med nosečnostjo izpostavljenih valproatu, so pogostejše motnje iz spektra avtizma in nekaj dokazov kaže, da imajo otroci, med nosečnostjo izpostavljeni valproatu, večje tveganje za pojav motnje aktivnosti in pozornosti (ADHD).
- Preden vam bo zdravnik predpisal to zdravilo, vam bo pojasnil, kaj se lahko zgodi vašemu otroku, če zanosite med jemanjem valproata. Če se pozneje odločite, da želite otroka, zdravila ne smete prenehati jemati in prav tako ne prenehati uporabljati kontracepcije, dokler se o tem ne posvetujete s svojim zdravnikom.
- Nekatero kontracepcijske tablete (kontracepcijske tablete, ki vsebujejo estrogen) lahko znižajo koncentracijo valproata v krvi. Poskrbite, da se boste z zdravnikom posvetovali o metodi preprečevanja nosečnosti (kontracepciji), ki je za vas najprimernejši.
- Če ste starš ali negovalec deklice, ki prejema valproat, se morate obrniti na zdravnika, ko z valproatom zdravljen deklica dobi prvo menstruacijo (menarho).
- Če želite zanositi, se z zdravnikom posvetujte o jemanju folne kisline. Folna kislina lahko zmanjša splošno tveganje za spino bifido in zgodnji splav, ki obstaja pri vseh nosečnostih. Malo verjetno pa je, da bo zmanjšala tveganje za prirojene napake, povezane z uporabo valproata.

**Izberite, kaj od spodaj naštetega velja za vas, in preberite ustrezni odlomek:**

- **ZAČENJAM ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILOM <IZMIŠLJENO IME>**
- **JEMLJEM ZDRAVILO <IZMIŠLJENO IME> IN NE NAČRTUJEM NOSEČNOSTI**
- **JEMLJEM ZDRAVILO <IZMIŠLJENO IME> IN NAČRTUJEM NOSEČNOST**
- **SEM NOSEČA IN JEMLJEM ZDRAVILO <IZMIŠLJENO IME>**

#### **ZAČENJAM ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILOM <Izmišljeno ime>**

Če vam je zdravnik zdravilo <Izmišljeno ime> tokrat predpisal prvič, vam bo pojasnil, kakšna so tveganja za nerojenega otroka v primeru, da zanosite. Ko bo mogoče, da bi zanosili, boste morali med celotnim zdravljenjem z zdravilom <Izmišljeno ime> neprekinjeno uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če potrebujete nasvet o kontracepciji, se posvetujte s svojim zdravnikom ali v ordinaciji za načrtovanje družine.

#### **Ključna sporočila:**

- Nosečnost je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom <Izmišljeno ime> izključiti z izvidom testa nosečnosti, ki ga potrdi zdravnik.
- Med celotnim zdravljenjem z zdravilom <Izmišljeno ime> morate uporabljati učinkovito metodo preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo).
- O ustreznih metodah preprečevanja nosečnosti (kontracepcije) se morate pogovoriti s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo dal informacije o preprečevanju nosečnosti in vas bo morda napotil k specialistu za posvet o preprečevanju nosečnosti.
- Redno (vsaj enkrat na leto) morate obiskati specialista, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarni motnje ali epilepsije <ali> <migrene>. Na tem obisku se bo zdravnik prepričal, ali ste dobro seznanjeni z vsemi tveganji in napotki glede uporabe valproata med nosečnostjo in ali ste jih razumeli.
- Svojemu zdravniku povejte, če želite otroka.
- Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

#### **JEMLJEM ZDRAVILO <Izmišljeno ime> IN NE NAČRTUJEM NOSEČNOSTI**

Če nadaljujete zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime>, a ne načrtujete nosečnosti, poskrbite, da boste med celotnim trajanjem zdravljenja z zdravilom <Izmišljeno ime> neprekinjeno uporabljali učinkovito metodo kontracepcije. Če potrebujete nasvet o kontracepciji, se posvetujte s svojim zdravnikom ali v ordinaciji za načrtovanje družine.

#### **Ključna sporočila:**

- Med celotnim zdravljenjem z zdravilom <Izmišljeno ime> morate uporabljati učinkovito metodo preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo).
- O kontracepciji (preprečevanju nosečnosti) se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo dal informacije o preprečevanju nosečnosti in vas bo morda napotil k specialistu za posvet o preprečevanju nosečnosti.
- Redno (vsaj enkrat na leto) morate obiskati specialista, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarni motnje ali epilepsije <ali> <migrene>. Na tem obisku se bo zdravnik prepričal, ali ste dobro seznanjeni z vsemi tveganji in napotki glede uporabe valproata med nosečnostjo in ali ste jih razumeli.
- Svojemu zdravniku povejte, če želite otroka.
- Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

## **JEMLJEM ZDRAVILO <Izmišljeno ime> IN NAČRTUJEM NOSEČNOST**

Če načrtujete nosečnost, se najprej dogovorite za obisk pri zdravniku.

Ne prenehajte jemati zdravila <Izmišljeno ime> ali uporabljati kontracepcije, dokler se o tem ne posvetujete s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo dal nadaljnje napotke.

Dojenčki mater, zdravljenih z valproatom, imajo resno tveganje za prirojene napake in razvojne težave, ki jih lahko resno onemogočajo. Vaš zdravnik vas bo napotil k specialistu, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje <ali> <migrene> ali epilepsije, tako da bo mogoče zgodaj pretehtati druge možnosti zdravljenja. Specialist lahko uporabi več ukrepov, da bo nosečnost potekala čim bolj nemoteno in da bodo tveganja za nerojenega otroka čim manjša.

Specialist vam bo morda spremenil odmerek zdravila <Izmišljeno ime>, vam zamenjal to zdravilo z nekim drugim, ali bo končal vaše zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> že veliko prej, preden boste zanosili – namen tega je zagotoviti, da je vaša bolezen stabilna.

Ko načrtujete nosečnost, se z zdravnikom posvetujte o jemanju folne kisline. Folna kislina lahko zmanjša splošno tveganje za spino bifido in zgodnji splav, ki obstaja pri vseh nosečnostih. Malo verjetno pa je, da bo zmanjšala tveganje za prirojene napake, povezane z uporabo valproata.

### **Ključna sporočila:**

- Ne prenehajte jemati zdravila <Izmišljeno ime>, razen če vam to svetuje zdravnik.
- Ne nehajte uporabljati metod za preprečevanje nosečnosti (kontracepcije), dokler se ne posvetujete z zdravnikom in skupaj z njim oblikujete načrt, po katerem bo vaša bolezen obvladana, tveganja za otroka pa bodo majhna.
- Najprej se dogovorite za obisk pri zdravniku. Na tem obisku se bo zdravnik prepričal, ali ste dobro seznanjeni z vsemi tveganji in napotki glede uporabe valproata med nosečnostjo in ali ste jih razumeli.
- Zdravnik vam bo poskusil to zdravilo zamenjati z nekim drugim ali bo vaše zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> končal veliko prej, preden boste zanosili.
- Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se dogovorite za nujen obisk pri svojem zdravniku.

## **SEM NOSEČA IN JEMLJEM ZDRAVILO <IZMIŠLJENO IME>**

Ne prenehajte jemati zdravila <Izmišljeno ime>, razen če vam to svetuje zdravnik, kajti stanje se vam lahko poslabša. Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se dogovorite za nujen obisk pri svojem zdravniku. Zdravnik vam bo dal nadaljnje napotke.

Dojenčki mater, zdravljenih z valproatom, imajo resno tveganje za prirojene napake in razvojne težave, ki jih lahko resno onemogočajo.

Napotili vas bodo k specialistu, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje ali epilepsije, tako da bo mogoče pretehtati druge možnosti zdravljenja.

V izjemnih okoliščinah, ko je zdravilo <Izmišljeno ime> edina dostopna možnost zdravljenja med nosečnostjo, vas bodo zelo natančno nadzorovali, tako za vodenje osnovne bolezni kot za preverjanje razvoja še nerojenega otroka. Vi in vaš partner bosta morda deležna svetovanja in podpore v zvezi z nosečnostjo, izpostavljeno valproatu.

Z zdravnikom se posvetujte o jemanju folne kisline. Folna kislina lahko zmanjša splošno tveganje za spino bifido in zgodnji splav, ki obstaja pri vseh nosečnostih. Malo verjetno pa je, da bo zmanjšala tveganje za prirojene napake, povezane z uporabo valproata.

### **Ključna sporočila:**

- Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se dogovorite za nujen obisk pri svojem zdravniku.
- Ne prenehajte jemati zdravila <Izmišljeno ime>, razen če vam to svetuje zdravnik.
- Poskrbite, da vas bo zdravnik napotil k specialistu, ki ima izkušnje z zdravljenjem epilepsije, bipolarnе motnje <ali migrene>, da bo presodil o potrebi po drugih možnostih zdravljenja.
- Deležni morate biti temeljitega svetovanja o tveganjih zdravila <Izmišljeno ime> med nosečnostjo, vključno s teratogenostjo (prirojenimi napakami) ter motnjami telesnega in duševnega razvoja pri otrocih.

- Poskrbite, da vas bo zdravnik napotil k specialistu za predporodno spremljanje, da bi tako odkrili pojav morebitnih malformacij.

[Ta stavek je treba prilagoditi nacionalnim zahtevam.]

Ne pozabite prebrati vodnika za bolnike, ki vam ga bo izročil zdravnik. Zdravnik se bo z vami pogovoril o letnem obrazcu o seznanitvi s tveganji, ki ga boste podpisali in vzeli s seboj. Od farmacevta boste prejeli tudi opozorilno kartico za bolnico, ki opozarja na tveganja valproata med nosečnostjo.

<Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z <zdravnikom> <ali> <farmacevtom>, preden vzamete to zdravilo.>

### **Pomemben napotek za bolnike moškega spola**

#### **Možna tveganja, povezana z jemanjem valproata v 3 mesecih pred spočetjem otroka**

**Opravljen študija kaže možno tveganje za gibalne motnje in motnje duševnega razvoja (razvojne težave v zgodnjem otroštvu) pri otrocih očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred spočetjem. V opravljeni študiji je imelo takšne motnje približno 5 od 100 otrok, rojenih očetom, zdravljenim z valproatom, in približno 3 od 100 otrok, rojenih očetom, zdravljenim z lamotriginom ali levetiracetamom (to sta dve drugi možni zdravili za zdravljenje vaše bolezni). Tveganje za otroke, rojene očetom, ki so prenehali z zdravljenjem z valproatom 3 mesece (to je čas, potreben za tvorbo novega semena) ali več pred spočetjem, ni znano. Ta študija ima omejitve, zato ni jasno, ali je večje tveganje za gibalne motnje in motnje duševnega razvoja, ki ga je pokazala študija, posledica valproata. Študija ni bila dovolj velika, da bi pokazala, katere posebne vrste gibalnih motenj in motenj duševnega razvoja lahko otroke posebej ogrožajo.**

**Kot previdnostni ukrep se bo zdravnik z vami pogovoril o:**

- **možnem tveganju za otroke, rojene očetom, ki se zdravijo z valproatom,**
- **potrebi po učinkoviti kontracepciji (metodi preprečevanja rojstev) za vas in vašo partnerko med zdravljenjem in 3 mesece po koncu zdravljenja,**
- **potrebi po posvetu z zdravnikom, če nameravate spočeti otroka in pred prenehanjem uporabe kontracepcije (metode preprečevanja rojstev),**
- **možnosti za uporabo drugih zdravil za zdravljenje vaše bolezni, odvisno od vaših individualnih okoliščin.**

**Med jemanjem valproata in 3 mesece po prenehanju jemanja valproata ne smete darovati semena.**

**Če razmišljate, da bi imeli otroka, se posvetujte z zdravnikom.**

**Če vaša partnerka zanosi, medtem ko ste v 3 mesecih pred spočetjem uporabljali valproat in imate vprašanja, se obrnite na zdravnika. Ne prenehajte zdravljenja, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, se vam simptomi lahko poslabšajo.**

**Redno morate obiskovati zdravnika, ki vam je predpisal zdravilo. Med obiskom se bo zdravnik z vami pogovoril o previdnostnih ukrepih v zvezi z uporabo valproata in o možnih drugih zdravilih za zdravljenje vaše bolezni, odvisno od vaših individualnih okoliščin.**

**Ne pozabite prebrati vodnika za bolnike, ki vam ga bo izročil zdravnik. Od farmacevta boste prejeli tudi kartico za bolnika, ki opozarja na možna tveganja valproata.**

### **3. Kako jemati zdravilo <Izmišljeno ime>**

[...]

#### **Deklice in ženske v rodni dobi**

Zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> mora začeti in nadzorovati zdravnik specialist za zdravljenje <epilepsije> <ali> <bipolarne motnje> <ali> <migrene>.

#### **Bolniki moškega spola**

**Priporočljivo je, da zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> uvede in nadzoruje specialist, ki ima izkušnje z vodenjem zdravljenja epilepsije <ali> bipolarnе motnje <ali migrene> – glejte poglavje 2, Pomemben napotek za bolnike moškega spola.**

**Priloga III**  
**Pogoji dovoljenj(a) za promet z zdravilom**

## **Pogoji dovoljenj(a) za promet z zdravilom/zdravili, ki vsebujejo valproat in sorodne učinkovine**

Imetnik(i) dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) bodo v navedenem časovnem obdobju izpolnili naslednji pogoj/naslednje pogoje:

<p>MAH z zdravili, ki vsebujejo valproatu sorodne učinkovine, morajo izvesti novo neintervencijsko študijo varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet, da bi priskrbeli rezultate dodatnih analiz, zahtevanih v okviru ocene rezultatov študije EUPAS34201. Cilj tega je dodatno raziskati povezavo med očetovo izpostavljenostjo valproatu ter tveganjem za prirojene anomalije in nevrorazvojne motnje (vključno z avtizmom) pri potomcih.</p> <p>Protokol je treba predložiti odboru PRAC v skladu s členom 107n(1) Direktive 2001/83/ES:</p> <p>Končno poročilo o študiji je treba predložiti odboru PRAC:</p>	<p>v <b>6 mesecih</b> po stališču CMDh/odločbi Komisije.</p> <p>v <b>1 letu</b> po potrditvi protokola študije.</p>
<p>MAH z zdravili, ki vsebujejo valproatu sorodne učinkovine, morajo pripraviti in predložiti izobraževalna gradiva v skladu z dogovorjenimi osnovnimi elementi. Ta gradiva morajo zagotoviti, da so predpisovalci obveščeni in da bolniki razumejo možno tveganje, povezano z izpostavljenostjo očeta valproatu.</p> <p>Pristojnim nacionalnim organom jih je treba predložiti:</p>	<p>v <b>3 mesecih</b> po stališču CMDh/odločbi Komisije.</p>
<p>Vsi MAH morajo posodobiti svoje RMP in jih predložiti ustreznim pristojnim nacionalnim organom po ustreznem postopku.</p> <p>RMP mora odražati:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nevrorazvojne motnje pri otrocih, rojenih očetom, pred spočetjem zdravljenih z valproatom, kot pomembno možno tveganje</li><li>- Da je dokončana PASS 1. kategorije pri očetih</li><li>- Novo študijo 1. kategorije s ciljem dodatno raziskati povezavo med očetovo izpostavljenostjo valproatu ter tveganjem za prirojene anomalije in nevrorazvojne motnje (vključno z avtizmom) pri potomcih.</li><li>- Dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganj v zvezi z uporabo valproata pri bolnikih moškega spola:<ul style="list-style-type: none"><li>o Vodnik za bolnike moškega spola</li><li>o Posodobljeno osnovno verzijo vodnika za zdravstvene delavce</li><li>o Posodobljeno osnovno verzijo kartice za bolnika</li></ul></li></ul>	<p>v <b>3 mesecih</b> po stališču CMDh/odločbi Komisije.</p>



## **Priloga IV**

### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh v januarju 2024
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. marec 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	9. maj 2024