

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционно постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) валпроат като активно вещество и засегнат(и) от окончателния доклад на PASS, научните заключения, са както следва.

След като са взети предвид резултатите от окончателния доклад за постмаркетингово проучване за безопасност (PASS), наложено на ППУ за лекарствен(и) продукт(и) в Европейския съюз (ЕС), съдържащ(и) валпроат като активно вещество, в рамките на арбитражната процедурата по член 31, приключила през 2018 г., заедно с неклиничните, литературните данни до момента, приноса на външните заинтересовани страни (включително представител на организациите на пациентите и медицинските специалисти) и клиничните експерти, които са присъствали на научната консултативна група (НКГ) по неврология и според договореното по време на пленарното заседание, проведено на 8-11 януари 2024 г., PRAC се съгласява, че:

Резултатите от популационно ретроспективно кохортно проучване, използващо бази данни от Дания (DK), Швеция (SE) и Норвегия (NO), проведено с цел оценка на бащи с експозиция на валпроат и риска от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD), включително разстройства от аутистичния спектър (autism spectrum disorders (ASD)), както и на вродени малформации (congenital malformations (CM)) в потомството им, показват повишен риск от NDD, включително ASD, но няма разлика в риска от вродени малформации при потомството на бащи с експозиция на валпроат в сравнение с потомството на бащи с експозиция на ламотрижин или леветирацетам. Тенденцията за повишен риск от NDD (включително ASD), въпреки че не е значима в трите отделни държави, е очевидна в данните от NO, SE и DK, а комбинираните данни от тези три държави показват гранично статистически значим повишен риск. Въпреки това, като се вземат предвид ограниченията на проучването, включително потенциалното „замъгляване“ свързано с показанието и разликите във времето на проследяване между групите с експозиция, както и (ограничената) информация от други източници и приноса на външни заинтересовани страни и клинични експерти, PRAC счита, че рискът е потенциален (т.е. причинно-следствената връзка не е установена).

Като се има предвид сериозността на NDD (включително ASD) и тяхното доживотно влияние върху децата и семействата, PRAC също така заключи, че резултатите от проучването, включително, това което не е сигурно от тях, трябва да бъдат съобщени на пациентите и медицинските специалисти и потвърди, че наличните понастоящем данни са достатъчни, за да се оправдае прилагането на предпазни мерки, пропорционални на риска, също така и предвид потвърдения и по-висок риск за децата след експозиция на валпроат *in utero*. Според получената информация от клиничните експерти и заинтересованите страни, те също така подкрепят заключението на PRAC относно искането, отправено към ППУ да се обърне внимание на несигурните резултати, по отношение на този потенциален риск чрез провеждане на (нови) допълнителни анализи (включително анализи по подгрупи и стратификация), като част от нов PASS категория 1 със съответните етапи.

Предвид всичко гореизложено, по отношение на пациентите от мъжки пол, PRAC препоръчва да се **актуализира продуктовата информация** на лекарствените продукти, съдържащи валпроат, за да се включи:

- Препоръчително е лечение с валпроат да се започва и контролира от специалист с опит в лечението на епилепсия <или> биполарно разстройство <или мигрена>. По принцип специалистите са най-добре запознати с условията за предписване и най-добре могат да (пре)оценят необходимостта от започване или продължаване на лечението с валпроат или необходимостта от преминаване към друго лекарство, в случай че пациент от мъжки пол пожелае да зачене дете.
- Необходимо е да се провеждат от редовни прегледи от специалист, за да се прецени дали валпроатът е (все още) най-подходящото лечение и да се напомни на пациента от

мъжки пол за потенциалния риск от NDD (включително ASD), когато по време на зачеване пациентът е на лечение с валпроат и да се обсъди дали пациентът от мъжки пол желае да зачене дете. Необходимостта и честотата на такива прегледи могат да бъдат обсъдени между пациента и медицинския специалист, като се вземат предвид нуждите на пациента и индивидуалните обстоятелства.

- Информация относно потенциалния риск от NDD при потомството на мъже, използващи валпроат в периода на зачеване, включително препоръка към предписващите лекари да информират пациентите за потенциалния риск, да обсъдят необходимостта от използване на ефективна контрацепция при пациенти от мъжки пол, използващи валпроат (и тяхната партньорка), да посъветват пациентите от мъжки пол да се консултират със своя специалист, когато планират да заченат дете и преди да спрат контрацепцията, както и да обмислят възможността за алтернативно лечение, в случай че пациентите от мъжки пол, използващи валпроат, планират да заченат дете. Пациентите от мъжки пол също трябва да бъдат посъветвани да не даряват сперма, докато са на лечение с валпроат, и поне 3 месеца след прекратяване на лечението.
- На разположение на медицинските специалисти и пациентите са обучителни материали. На пациентите от мъжки пол, използващи валпроат, трябва да се предостави ръководство за пациента.

PRAC препоръчва и следните **допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум:**

- Актуализиране на съществуващото ръководство за медицински специалисти със специален раздел, посветен на пациентите от мъжки пол, с цел информиране на медицинските специалисти за потенциалния риск от NDD (включително ASD), ако бащата е с експозиция на валпроат и съвети, които да предоставят на пациентите от мъжки пол и техните партньорки. Комитетът одобри актуализирана английска "основна версия на ръководството за медицинските специалисти" със специален раздел относно употребата на валпроат при пациенти от мъжки пол, която да допълва настоящата версия, която е фокусирана върху програмата за предпазване от бременност при момичета и жени с детероден потенциал.
- Да се актуализира картата за пациента на лечение с валпроат с информация за потенциалния риск от NDD след като бащата е имал експозиция на валпроат. Тази карта, прикрепена към външната опаковка, осигурява разпространението на информацията до всички пациенти при всяко отпускане на валпроат. Освен това тя улеснява фармацевтите да напомнят на пациентите за рисковете, свързани с продукта, без да е необходимо самите те да разпространяват материалите.
- Ново, специално ръководство за пациенти от мъжки пол с цел информиране и улесняване на обсъждането на рисковете. Тъй като в съществуващата карта за пациента може да бъде включена само ограничена информация, PRAC счита, че е от ключово значение пациентите да бъдат добре информирани за потенциалния риск за потомството, когато валпроат се използва близо до времето на зачеване, и да им бъде даден съвет как да сведат този риск до минимум. В ръководството за пациента трябва да се обяснят наличните доказателства, неизвестните факти относно риска и да се изложат подробно съображенията относно употребата на валпроат при пациенти от мъжки пол. Тъй като ключовите послания, които трябва да се отправят чрез този обучителен материал (ОМ) за пациенти от мъжки пол, се различават от ключовите послания, които са отправени чрез материала за жени, PRAC счете за необходимо да се изготви отделно ръководство за пациенти от мъжки пол.

PRAC препоръчва разпространението на ПСМС за информиране на медицинските специалисти за потенциалния риск от употребата на валпроат при пациенти от мъжки пол, необходимостта да се информират настоящите пациенти на валпроат, които са мъже, за потенциалния риск и

необходимостта да се обмисли преразглеждане на тяхното лечение, както и предложените препоръки и актуализации на продуктовата информация.

Всички ПРУ трябва да представят актуализиран ПУР, в рамките на 3 месеца след приключване на процедурата EMEA-H-N-PSR-J-0043, в който да е отразено, че е завършено PASS при мъже, създали поколение, резултатите от това проучване, както и всички рутинни и допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, съгласувани от PRAC в настоящата процедура, трябва да са отразени по съответния начин. Новото PASS категория 1, както е препоръчано по-горе, също трябва да бъде включено в документа.

Допълнителни действия, които да предприеме ПРУ:

- На ПРУ се препоръчва да публикуват резултатите от това PASS в научно списание: споделянето на резултатите от проучването би било полезно и подходящо за бъдещи изследвания.
- С цел провеждане на допълнителни анализи, протоколът от проучването трябва да бъде предоставен за преглед и одобрение от PRAC в рамките на 6 месеца след финализирането на настоящата процедура. Допълнителните анализи следва да бъдат извършени като част от ново PASS категория 1, като се обърне внимание на въпросите, изброени в доклада на PRAC.

По-нататъшни действия за националните компетентни органи (НКО):

За да се повиши осведомеността в клиничната практика, НКО могат да обмислят допълнителни инструменти (включително съответни списания) и специално разработени инициативи на национално равнище, за да насърчат разпространението на информация за потенциалния риск от NDD при деца на бащи, лекувани с валпроат, както и съвети за медицинските специалисти и пациентите.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество валпроат и засегнати от окончателния доклад от PASS, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), описан(и) по-горе, е непроменено при спазване на предложените промени, описани подробно по-горе

CMDh достигна до становището, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, засегнати от този окончателен доклад от PASS, трябва да бъде(ат) изменено(и).

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е **задраскан**)

Препоръчват се следните промени в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество валпроат, в точки 4.2, 4.4 и 4.6 от КХП и в точки 2 и 3 от Листовката (новият текст е **подчертан и удебелен**, а заличеният текст е **зачеркнат**):

Кратка характеристика на продукта

[...]

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

[...]

Деца от женски пол и жени с детероден потенциал

<Свободно избрано име> трябва да се започне и наблюдава от специалист с опит в лечението на епилепсия <или> биполярно разстройство или <мигрена>. Валпроат не трябва да се използва при деца от женски пол и жени с детероден потенциал, освен ако другите лечения са неефективни или не се понасят добре.

Валпроат се предписва и отпуска в съответствие с Програмата за предпазване от бременност при употребата на валпроат (точки 4.3 и 4.4).

Ползата и рискът трябва внимателно да се преразглеждат при редовните прегледи на лечението.

За предпочитане е валпроат да се предписва като монотерапия и в най-ниската ефективна доза, ако е възможно като лекарствена форма с удължено освобождаване. Дневната доза трябва да бъде разделена най-малко на две единични дози (вж. точка 4.6).

Мъже

Препоръчва се лечението с/със <Свободно избрано име> да се започне и контролира от специалист с опит в лечението на епилепсия <или> биполярно разстройство <или мигрена> (вж. точки 4.4 и 4.6).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

[...]

Метод на приложение

[...]

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Програма за предпазване от бременност

Валпроат има висок тератогенен потенциал и децата, изложени *in utero* на валпроат, са с висок риск от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система (вж. точка 4.6).

<Свободно избрано име> е противопоказано в следните ситуации:

Лечение на епилепсия

- по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лечение на биполярно разстройство <и профилактика на мигренозни пристъпи>

- по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).
- при жени с детороден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременността (вж. точки 4.3 и 4.6).

Условия на Програмата за предпазване от бременност:

Предписващият лекар трябва да гарантира, че

- индивидуалните обстоятелства трябва да бъдат оценявани във всеки отделен случай, като пациентката бъде включена в дискусията, за да се гарантира ангажираността ѝ, да се обсъдят терапевтичните възможности и да се гарантира нейното разбиране на рисковете и необходимите мерки за свеждане на рисковете до минимум.
- потенциалът за настъпване на бременност е оценен при всички пациентки от женски пол;
- пациентката е разбрала и приела рисковете от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция *in utero* на валпроат;
- пациентката разбира необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечението и по време на лечението, както е необходимо;
- пациентката е консултирана по отношение на контрацепцията и е в състояние да се съобрази с необходимостта от използване на ефективна контрацепция (за допълнителни подробности, моля вижте подточка „контрацепция“ на това предупреждение в карето), без прекъсване по време на целия период на лечение с валпроат;
- пациентката разбира необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство <или мигрена>;
- пациентката разбира необходимостта да се консултира със своя лекар веднага щом планира бременност, за да се осигури своевременно обсъждане и преминаване към алтернативни възможности за лечение преди зачеването и преди да се прекрати контрацепцията;
- пациентката разбира необходимостта от спешна консултация със своя лекар в случай на бременност;
- пациентката е получила Ръководство за пациента;
- пациентката потвърждава, че е разбрала опасностите и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на валпроат (Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска).

Тези условия се отнасят и за жени, които понастоящем не са сексуално активни, освен когато предписващият лекар смята, че съществуват убедителни причини да се посочи, че няма риск от настъпване на бременност.

Деца от женски пол

- Предписващите лекари трябва да са сигурни, че родителите/полагащите грижи за деца от женски пол разбират необходимостта да се свържат със специалист веднага след като детето от женски пол, което приема валпроат, получи менархе.
- Предписващият лекар трябва да гарантира, че родителите/полагащите грижи за деца от женски пол, които са получили менархе, са получили подробна информация за рисковете от вродени малформации и изоставане в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата с експозиция *in utero* на валпроат.
- При пациентки, които са получили менархе, предписващият лекар трябва да преоценява ежегодно нуждата от терапия с валпроат и да обмисли алтернативни възможности за лечение. Ако валпроат е единственото подходящо лечение, трябва да се обсъди необходимостта от използване на ефективна контрацепция и всички други условия на Програмата за предпазване от бременност. Специалистът трябва да положи всички усилия детето от женски пол да премине на алтернативно лечение, преди да е навършило пълнолетие.

- при всяко отпускане на валпроат е предоставена Карта на пациента и пациентките разбират нейното съдържание.
- пациентките са посъветвани да не спират лечението с валпроат и незабавно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.

Обучителни материали

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентките да се избегне експозицията на валпроат по време на бременност, притежателят на разрешението за употреба е предоставил обучителни материали за подсилване на предупрежденията и предоставяне на указания относно употребата на валпроат при жени с детероден потенциал и информация за съдържанието на Програмата за предпазване от бременност. На всички жени с детероден потенциал, които използват валпроат, трябва да се предостави Ръководство за пациента и Карта на пациента.

Трябва да се използва Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и по време на всеки годишен преглед на лечението с валпроат от специалиста.

Употреба при пациенти от мъжки пол

Ретроспективно обсервационно проучване показва повишен риск от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD) при деца, чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването, в сравнение с децата, чиито бащи са лекувани с ламотрижин или леветирацетам (вж. точка 4.6).

Като предпазна мярка, предписващите лекари трябва да информират пациентите мъже за този потенциален риск (вж. точка 4.6) и да обсъдят необходимостта от обмисляне на ефективна контрацепция, включително и за партньорката, по време на употребата на валпроат и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма по време на лечението и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението.

Пациентите от мъжки пол, лекувани с валпроат, трябва редовно да се преглеждат от лекуващия ги лекар, за да се прецени дали валпроатът остава най-подходящото лечение за тях. За пациенти от мъжки пол, които планират да заченат дете, трябва да се обмислят и да се обсъдят с тях подходящи алтернативи на лечението. Във всеки отделен случай трябва да се оценят индивидуалните обстоятелства. Препоръчително е при необходимост да се потърси съвет от специалист с опит в лечението на <епилепсия> <биполярно разстройство> <или> <мигрена>.

Налични са обучителни материали за медицински специалисти и пациентите мъже. На пациентите от мъжки пол, използващи валпроат, трябва да се предостави ръководство за пациента.

[...]

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и жени с детероден потенциал

[...]

Тератогенност и ефекти върху развитието от *in utero* експозиция

Рискове, свързани с експозиция на валпроат по време на бременност

При жените, както монотерапията с валпроат, така и политерапията с валпроат, включваща и други антиепилептици, често се свързват с абнормен изход на бременността. Наличните данни показват увеличен риск от тежки вродени малформации и нарушения на развитието на

нервната система и в двата случая – както при монотерапия, така и при политерапия с валпроат, в сравнение с популация без експозиция на валпроат.

Доказано е, че валпроат преминава през плацентарната бариера както при животински видове, така и при хора (вж. точка 5.2).

При животни: при мишки, плъхове и зайци са доказани тератогенни ефекти (вж. точка 5.3).

Вродени малформации в резултат на експозиция in utero

[...]

Нарушения в развитието на нервната система в резултат на експозиция in utero

[...]

Ако жената планира бременност

[...]

Бременни жени

[...]

Риск за новороденото

[...]

Мъже и потенциален риск от разстройства на неврологичното развитие при деца чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването.

Ретроспективно обсервационно проучване в 3 скандинавски държави показва повишен риск от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD) при деца (от 0 до 11-годишна възраст), чиито бащи са лекувани с валпроат като монотерапия през 3-те месеца преди зачеването, в сравнение с децата, чиито бащи са лекувани с ламотрижин или леветирацетам като монотерапия, с обобщено коригирано съотношение на риска (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Коригираният кумулативен риск от NDD варира между 4,0 % и 5,6 % в групата на валпроат спрямо между 2,3 % и 3,2 % в комбинираната група на ламотрижин/леветирацетам. Проучването не е достатъчно мащабно, за да се изследва връзката със специфични подтипове NDD, а ограниченията на проучването включват потенциално „замъгляване“, свързано с показанието и разлики във времето на проследяване между групите с експозиция. Средното време на проследяване на децата в групата с валпроат варира между 5,0 и 9,2 години в сравнение с 4,8 и 6,6 години за децата в групата с ламотрижин/леветирацетам. Като цяло е възможен повишен риск от NDD при деца на бащи, лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването, но причинно-следствената връзка с употребата на валпроат не е потвърдена. Освен това в проучването не е оценен рискът от NDD при деца, чиито бащи са спрели приема на валпроат повече от 3 месеца преди зачеването (т.е. е възможна нова сперматогенеза без експозиция на валпроат).

Като предпазна мярка, предписващите лекари трябва да информират пациентите мъже за този потенциален риск и да обсъдят необходимостта от ефективна контрацепция, включително за партньорката, докато използват валпроат и поне 3 месеца след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). Пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма по време на лечението и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението.

Пациентите мъже, лекувани с валпроат, трябва редовно да се преглеждат от лекуващия ги лекар, за да се прецени дали валпроатът е най-подходящото лечение за тях. За пациенти от мъжки пол, които планират да заченат дете, трябва да се обмислят и да се обсъдят с тях подходящи алтернативи на лечението. Във всеки отделен случай трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства. Препоръчва се при необходимост да се потърси съвет от специалист с опит в лечението на <епилепсия> <биполарно разстройство> <мигрена>.

Кърмене

[...]

Фертилитет

[...]

Листовка

[...]

2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X

[...]

Бременност, кърмене и фертилитет

Важни съвети за жените

Биполярно разстройство <и> <мигрена>

- При биполярно разстройство <и> <мигрена> не трябва да използвате <Свободно избрано име>, ако сте бременна.
- При биполярно разстройство <и> <мигрена>, ако сте жена, която може да има бебе, не трябва да приемате <Свободно избрано име>, освен когато не използвате ефективен метод за предпазване от бременност (контрацепция) по време на цялото лечение с <Свободно избрано име>. Не преустановявайте приема на <Свободно избрано име> или или метода, който използвате за предпазване от бременност, докато не обсъдите това с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва допълнително.

Епилепсия

- При епилепсия, не трябва да използвате <Свободно избрано име>, ако сте бременна, освен когато никакво друго лекарство няма ефект при Вас.
- При епилепсия, ако сте жена, която може да има бебе, не трябва да приемате <Свободно избрано име>, освен когато използвате ефективен метод за предпазване от бременност (контрацепция) по време на целия период на лечение с <Свободно избрано име>. Не преустановявайте приема на <Свободно избрано име> или метода, който използвате за предпазване от бременност, докато не обсъдите това с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва допълнително

Рискове от валпроат, когато се приема по време на бременност (независимо от заболяването, за което се използва валпроат)

- Говорете с Вашия лекар незабавно, ако планирате да имате бебе или сте бременна.
- Валпроат носи риск, ако се приема по време на бременност. Колкото по-висока е дозата, толкова по-високи са рисковете, но всички дози носят риск, включително когато валпроат се използва в комбинация с други лекарства за лечение на епилепсия.
- Това лекарство може да причини сериозни вродени дефекти и може да повлияе на начина, по който се развива детето, докато расте.
- Най-често съобщаваните вродени дефекти, включват *спина бифида* (нарушение в развитието на костите на гръбначния стълб); лицеви и черепни малформации; малформации на сърцето, бъбреците, пикочните пътища и половите органи; дефекти на крайниците и множество свързани малформации, засягащи няколко органа и части на тялото. Вродените дефекти могат да доведат до увреждания, които може да са тежки.
- Проблеми със слуха или глухота са докладвани при деца, изложени на валпроат по време на бременността.

- Има съобщения за очни малформации при деца, изложени на валпроат по време на бременността във връзка с други вродени малформации. Тези очни малформации могат да засегнат зрението.
- Ако приемате валпроат по време на бременността, при Вас рискът да родите дете с вродени дефекти, които изискват медицинско лечение е по-висок отколкото при другите жени. Тъй като валпроат се използва в продължение на много години, се знае, че при жени, които приемат валпроат, около 11 бебета на всеки 100 ще имат вродени дефекти. Това съответства на 2 до 3 бебета на всеки 100, родени от жени, които нямат епилепсия.
- Смята се, че до 30-40% от децата в предучилищна възраст, чиито майки са приемали валпроат по време на бременност, може да имат проблеми с развитието през ранната детска възраст. Засегнатите деца могат да имат забавено прохождение и проговаряне, по малки интелектуални способности в сравнение с другите деца и да имат затруднения с усвояването на езика и паметта.
- При деца, изложени на валпроат се диагностицират по-често аутистични нарушения и има някои данни, че децата са с повишен риск от развитие на симптоми на разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност.
- Преди да Ви предпише това лекарство, Вашият лекар ще Ви обясни какво може да се случи с Вашето бебе, ако забременеете, докато приемате валпроат. Ако по-късно решите, че искате да имате бебе, не трябва да преустановявате Вашето лекарство или метод за предпазване от бременност, докато не обсъдите това с Вашия лекар.
- Някои хапчета, предпазващи от забременяване (съдържащи естроген противозачатъчни хапчета) могат да понижат нивата на валпроат в кръвта Ви. Уверете се, че сте обсъдили с Вашия лекар метода на контрацепция (контрол от забременяването), който е най-подходящ за Вас.
- Ако сте родител или грижещ се за дете от женски пол, лекувано с валпроат, трябва да се свържете с лекаря веднага, щом детето Ви, което приема валпроат, получи първо менструално кръвотечение (менархе).
- Посъветвайте се с Вашия лекар за приемането на фолиева киселина, когато се опитвате да забременеете. Фолиевата киселина може да намали общия риск от *спина бифида* и ранен аборт, който съществува при всяка бременност. Малко вероятно е, обаче, това да намали риска от вродени дефекти, свързани с употребата на валпроат.

Моля, изберете и прочетете ситуациите, които се отнасят до вас, от описаните по-долу:

- ЗАПОЧВАМ ЛЕЧЕНИЕ С <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ>**
- ПРИЕМАМ <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ> И НЕ ПЛАНИРАМ ДА ИМАМ БЕБЕ**
- ПРИЕМАМ <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ> И ПЛАНИРАМ ДА ИМАМ БЕБЕ**
- БРЕМЕННА СЪМ И ПРИЕМАМ <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ>**

A3 ЗАПОЧВАМ ЛЕЧЕНИЕ С <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ>

Ако това е първият път, когато Ви е предписан <Свободно избрано име>, Вашият лекар ще Ви разясни рисковете за нероденото дете, ако забременеете. След като вече може да имате бебе, трябва да се уверите, че използвате ефективен метод за предпазване от бременност без прекъсване по време на Вашето лечение с <Свободно избрано име>. Консултирайте се с Вашия лекар или клиника по семейно планиране, ако имате нужда от съвет относно предпазване от бременност.

Основни послания:

- Преди началото на лечението с <Свободно избрано име> трябва да се изключи бременност с резултат от тест за бременност, потвърден от Вашия лекар.
- Трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност през целия период на лечение с <Свободно избрано име>.

- Трябва да обсъдите с Вашия лекар подходящите методи за предпазване от бременност. Вашият лекар ще Ви даде информация за предпазване от бременност и може да Ви насочи към специалист за съвет относно предпазване от бременност.
- Трябва да провеждате редовни (поне веднъж годишно) посещения при специалист с опит в лечението на биполярно разстройство или епилепсия <или> <мигрена>.. По време на това посещение, Вашият лекар ще се увери, че сте добре запознати и сте разбрали всички рискове и съвети, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Кажете на Вашия лекар, ако искате да имате бебе.
- Информирайте незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

АЗ ПРИЕМАМ <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ> И НЕ ПЛАНИРАМ ДА ИМАМ БЕБЕ

Ако продължавате лечението с <Свободно избрано име>, но не планирате да имате бебе, уверете се, че използвате ефективен метод за предпазване от бременност без прекъсване през целия период на лечение с <Свободно избрано име>. Консултирайте се с Вашия лекар или клиника по семейно планиране, ако имате нужда от съвет относно предпазване от бременност.

Основни послания:

- Трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност през целия период на лечение с <Свободно избрано име>.
- Трябва да обсъдите с Вашия лекар метода за предпазване от бременност. Вашият лекар ще Ви даде информация за предпазване от бременност и може да Ви насочи към специалист за съвет относно предпазване от бременност.
- Трябва да провеждате редовни (поне веднъж годишно) посещения при специалист с опит в лечението на биполярно разстройство или епилепсия. По време на това посещение, Вашият лекар ще се увери, че сте добре запознати и сте разбрали всички рискове и съвети, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Кажете на Вашия лекар, ако искате да имате бебе.
- Информирайте незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

АЗ ПРИЕМАМ <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ> И ПЛАНИРАМ ДА ИМАМ БЕБЕ

Ако планирате да имате бебе, първо трябва да си уговорите час за посещение при Вашия лекар.

Не преустановявайте приема на <Свободно избрано име> или метода, който използвате за предпазване от бременност, докато не обсъдите това с Вашия лекар. Вашият лекар ще ви посъветва допълнително.

Бebetата, родени от майки, които са приемали валпроат, са изложени на сериозен риск от вродени дефекти и проблеми с развитието, които могат да причинят тежка инвалидност. Вашият лекар ще Ви насочи към специалист с опит в лечението на биполярно разстройство или епилепсия, така че да могат рано да се оценят алтернативните възможности за лечение. Вашият лекар може да предприеме няколко действия, така че бременността Ви да протече възможно най-гладко, а рисковете за Вас и нероденото Ви дете да се намалят колкото е възможно повече.

Вашият лекар може да реши да промени дозата на <Свободно избрано име>, да смени лечението Ви с друго лекарство или да преустанови лечението Ви с <Свободно избрано име>, дълго време преди да забременеете, за да е сигурен, че Вашето заболяване е стабилизирано.

Посъветвайте се с Вашия лекар за приемането на фолиева киселина, когато планирате да имате бебе. Фолиевата киселина може да намали общия риск от *стина бифида* и ранен аборт, който съществува при всяка бременност. Малко вероятно е, обаче, това да намали риска от вродени дефекти, свързани с употребата на валпроат.

Основни послания:

- Не преустановявайте приема на <Свободно избрано име>, освен ако Вашият лекар не Ви каже.
- Не спирайте да използвате методите си за предпазване от бременност (контрацепция), преди да сте говорили с Вашия лекар и работете заедно по план, за да сте сигурни, че състоянието Ви се контролира и рисковете за Вашето бебе са намалени.
- Първо си уговорете час за посещение при Вашия лекар. По време на това посещение, Вашият лекар ще се увери, че сте добре запознати и сте разбрали всички рискове и съвети, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Вашият лекар ще се опита да смени лечението Ви с друго лекарство, или да преустанови лечението с <Свободно избрано име> дълго време, преди да забременеете.
- Планирайте спешно посещение при Вашия лекар, ако сте бременна, или смятате, че може да сте бременна.

АЗ СЪМ БРЕМЕННА И ПРИЕМАМ <СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ>

Не преустановявайте приема на <Свободно избрано име>, освен ако Вашият лекар не Ви каже, тъй като състоянието Ви може да се влоши. Планирайте спешно посещение при Вашия лекар, ако сте бременна, или смятате, че може да сте бременна. Вашият лекар ще Ви посъветва допълнително.

Бebetата, родени от майки, които са приемали валпроат, са изложени на сериозен риск от вродени дефекти и проблеми с развитието, които могат да причинят тежка инвалидност.

Ще бъдете насочени към специалист с опит в лечението на биполярно разстройство или епилепсия, така че да могат да бъдат оценени алтернативни възможности за лечение.

При изключителни обстоятелства, когато <Свободно избрано име>, е единственият достъпен вариант за лечение по време на бременност, Вие ще бъдете наблюдавани много внимателно, както за лечение на основното заболяване, така и относно развитието на Вашето бебе. Вие и Вашият партньор може да получите консултация и подкрепа относно бременността, изложена на валпроат.

Посъветвайте се с Вашия лекар за приемането на фолиева киселина. Фолиевата киселина може да намали общия риск от *спина бифида* и ранен аборт, който съществува при всяка бременност. Малко вероятно е обаче, това да намали риска от вродени дефекти, свързани с употребата на валпроат.

Основни послания:

- Планирайте спешно посещение при Вашия лекар, ако сте бременна, или смятате, че може да сте бременна.
- Не преустановявайте приема на <Свободно избрано име>, освен ако Вашият лекар не Ви каже.
- Трябва да сте сигурни, че са Ви насочили към специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство <или > мигрена> , за да се оцени необходимостта от алтернативни възможности за лечение.
- Вие трябва да получите изчерпателна консултация относно рисковете с <Свободно избрано име> по време на бременност, включително тератогенност (вродени дефекти) и нарушения на физическото и умственото развитие при деца.
- Трябва да сте сигурни, че са Ви насочили към специалист по пренатална диагностика, за да се открият възможни случаи на дефекти.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели Ръководството за пациента, което сте получили от Вашия лекар. Вашият лекар ще обсъди с Вас Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска и ще Ви помоли да го подпишете и запазите. Вие ще получите също и Карта на пациента от Вашия фармацевт, за да Ви напомня за рисковете с валпроат по време на бременност.

<Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате да имате дете, попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт> за съвет, преди да приемете това лекарство.>

Важни съвети за пациенти мъже

Потенциални рискове, свързани с приема на валпроат през 3-те месеца преди зачеването на детето

Проучване показва възможен риск от разстройства на двигателната активност и психическото развитие (проблеми с ранното детско развитие) при деца, чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването. В това проучване около 5 на 100 деца имат такива разстройства, когато са заченати от бащи, лекувани с валпроат, в сравнение с около 3 на 100 деца, когато са заченати от бащи, лекувани с ламотрижин или леветирацетам (други лекарства, които могат да се използват за лечение на Вашето заболяване). Рискът за деца, заченати от бащи, които са спрели лечението с валпроат 3 месеца (времето, необходимо за образуване на нови сперматозоиди) или повече преди зачеването, не е известен. Проучването има ограничения и поради това не е ясно дали повишеният риск от разстройства на двигателната активност и психическото развитие, за който се предполага в това проучване, се дължи на валпроат. Проучването не е достатъчно мащабно, за да покаже кой конкретен вид разстройство на двигателната активност и психическото развитие може да представлява риск за децата.

Като предпазна мярка Вашият лекар ще обсъди с Вас:

- Потенциалния риск при деца, заченати от бащи, лекувани с валпроат
- Необходимостта да обмислите ефективна контрацепция (противозачатъчни средства) за Вас и Вашата партньорка по време на лечението и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението
- Необходимостта да се консултирате с Вашия лекар, когато планирате да заченете дете и преди да спрете контрацепцията (противозачатъчните средства)
- Възможността за други видове лечение, които могат да се използват за лечение на Вашето заболяване, в зависимост от конкретната ситуация при Вас.

Не дарявайте сперма, когато приемате валпроат и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението с валпроат.

Посъветвайте се с Вашия лекар, ако смятате да имате дете.

Ако Вашата партньорка забременее, докато сте използвали валпроат за период от 3 месеца непосредствено преди зачеването, както и ако имате въпроси, свържете се с Вашия лекар. Не спирайте лечението си, без да сте говорили с Вашия лекар. Ако спрете лечението си, симптомите Ви може да се влошат.

Трябва редовно да ходите на преглед при Вашия лекар. По време на тези посещения Вашият лекар ще обсъди с Вас предпазните мерки, свързани с употребата на валпроат, и възможността за други лечения, които могат да се използват за лечение на Вашето заболяване, в зависимост от конкретната ситуация при Вас.

Уверете се, че сте прочели ръководството за пациента, което ще получите от Вашия лекар. Ще получите и Карта за пациента от Вашия фармацевт, която да Ви напомня за потенциалните рискове от употребата на валпроат.

3. Как да приемате <Свободно избрано име>

[...]

Деца от женски пол и жени с детероден потенциал

Лечението с <Свободно избрано име> трябва да бъде започнато и контролирано от лекар, специализиран в лечението на <епилепсия> <или> <биполярно разстройство> <или> <мигрена>.

Пациенти от мъжки пол

Препоръчва се лечението с/със <Свободно избрано име> да се започне и наблюдава от лекар специалист с опит в лечението на епилепсия <или> биполярно разстройство <или мигрена> - вижте точка 2 Важни съвети за пациенти мъже

Приложение III

Условия на разрешението(ята) за употреба

Условия на разрешението(ята) за употреба на лекарствен(и) продукт(и), съдържащ(и) валпроат и свързаните с тях вещества

Притежателят(ите) на разрешението за търговия (ПРУ) трябва да изпълни(т) следното(ите) условие(я) в рамките на посочения срок:

<p>ПРУ на лекарствени продукти, съдържащи вещества, свързани с валпроат, провежда ново неинтервенционално проучване за безопасност след издаване на разрешение за употреба, за да предостави резултатите от допълнителните анализи, поискани в рамките на оценката на резултатите от проучване EUPAS34201, с цел по-нататъшно проучване на връзката между експозицията на валпроат при бащата и риска от вродени аномалии и нарушения на нервното развитие (включително аутизъм) при потомството.</p> <p>Протоколът трябва да бъде представен на PRAC в съответствие с член 107н, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО:</p> <p>Окончателният протокол от изследването се представя на PRAC:</p>	<p>В рамките на 6 месеца от позицията на CMDh/решението на комисията.</p> <p>В рамките на 1 година от одобряването на протокола от проучването.</p>
<p>ПРУ на лекарствени продукти със субстанции, свързани с валпроат, разработват и предоставят образователни материали в съответствие с договорените основни елементи. Тези материали трябва да гарантират, че предписващите лекари са информирани, а пациентите разбират потенциалния риск, свързан с експозицията на валпроат от страна на бащата.</p> <p>Те следва да бъдат представени на националните компетентни органи:</p>	<p>В рамките на 3 месеца от позицията на CMDh/решението на Комисията.</p>
<p>Всички ПРУ трябва да актуализират своя ПУР и да го представят на съответните национални компетентни органи чрез подходяща процедура.</p> <p>ПУР трябва да отразява:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Неврологичните нарушения при деца, родени от бащи, лекувани с валпроат преди зачеването, като важен потенциален риск - да се попълни PASS за бащи от категория 1 - Новото проучване от категория 1 с цел по-нататъшно проучване на връзката между експозицията на бащата на валпроат и риска от вродени аномалии и нарушения в неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD), включително разстройства от аутистичния спектър (autism spectrum disorders (ASD)) при потомството. - Допълнителните мерки за минимизиране на риска, свързани с употребата на валпроат при пациенти от мъжки пол: 	<p>В рамките на 3 месеца от позицията на CMDh/решението на Комисията.</p>

<ul style="list-style-type: none">○ Ръководство за пациенти от мъжки пол○ Актуализирана основна версия на ръководството за медицински специалисти○ Актуализирана основна версия на картата за пациента	
--	--

Приложение IV

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2024, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11/03/2024 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	09/05/2024 г.