

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõpparuandega hõlmatud, toimeainet valproaati sisaldava(te) ravimpreparaadi/ravimpreparaatide kavakohase mittesekkuva müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõpparuande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Olles kaalunud valproaati sisaldava(te) ravimi(te) müügiloa saamise järgse ohutusuuringu (*post-authorisation safety study*, PASS) lõpparuande tulemusi, mis koostati Euroopa Liidus (EL) 2018. aastal lõpetatud artikli 31 *referral*-menetluse raames, koos praeguseks teadaolevate mittekliiniliste ja kirjandusandmetega ning teabega, mis saadi välistelt huvirühmadelt (sh patsientide tervishoiutöötajate organisatsioonide esindaja) ja kliinilistelt ekspertidelt, kes osalesid neuroloogilise teadusliku nõustamisrühma (*scientific advisory group*, SAG) töös, nagu lepiti kokku täiskogu istungil 8. kuni 11. jaanuaril 2024, nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee järgnevalt:

Taani, Rootsi ja Norra andmebaasidel põhineva rahvastikupõhise retrospektiivse kohortuuringu, mille eesmärgiks oli hinnata isa kokkupuudet valproaadiga ja närvisüsteemi arenguhäirete, sh autismspektri häirete riski, samuti kaasasündinud väärarenguid järglastel, tulemused näitasid, et isa kokkupuude valproaadiga suurendas järglastel närvisüsteemi arenguhäirete, sh autismspektri häirete riski, kuid kaasasündinud väärarengute risk ei ole erinev võrreldes lamotrigiini või levetiratsetaamiga kokku puutunud isade järglastega. Tendents närvisüsteemi arenguhäirete (sh autismspektri häirete) riski suurenemisele, kuigi see ei olnud märkimisväärne kolmes riigis eraldi võetuna, ilmnis Norra, Rootsi ja Taani andmetes ning nende kolme riigi kombineeritud andmed näitasid piiripealset, kuid statistiliselt olulisel määral suurenenud riski. Võttes siiski arvesse uuringu piiranguid, kaasa arvatud võimalikku segavat mõju seoses näidustustega ja erinevusi kokkupuuterühmade jälgimisaegades, koos (piiratud) teabega muudest allikatest ning väliste huvirühmade ja kliiniliste ekspertide arvamustega, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee riski potentsiaalseks (st põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud).

Võttes arvesse närvisüsteemi arenguhäirete (sh autismspektri häirete) tõsidust ja nende elukestvat mõju lastele ja peredele, jõudis ravimiohutuse riskihindamiskomitee ka järeldusele, et uuringu tulemusi, sh nende ebaselgust, tuleb tutvustada patsientidele ja tervishoiutöötajatele, ning kinnitas, et praegu olemasolevad andmed on piisavad õigustamiseks riskiga proportsionaalsete ettevaatusabinõude kohaldamist, võttes arvesse ka kinnitatud ja suuremat riski lastele pärast üsisisest kokkupuudet valproaadiga. Kliinilistelt ekspertidelt ja välistelt huvirühmadelt saadud teave toetas ka ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldust, et müügiloa hoidjad peavad tegelema selle võimaliku riskiga seotud ebaselgusega ning algatama (uued) lisaanalüüsid (sh alamrühmade analüüsid ja stratifitseerimine), mis on osa uuest 1. kategooria müügiloa saamise järgsest ohutusuuringust, koos asjakohaste vahe-eesmärkidega.

Kõike eelnevat arvestades soovitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee **ajakohastada** valproaati sisaldavate ravimpreparaatide **ravimiteavet** seoses mehi puudutavate andmetega, täiendades/kohandades seda järgmiselt:

- Ravi valproaadiga peab soovitatavalt alustama ja jälgima epilepsia <või> bipolaarse meeleoluhäire <või> migreeni> ravis kogenud eriarst. Eriarstid on üldiselt kõige paremini kursis ravimi väljakirjutamise tingimustega ja neil on parimad võimalused (ümber) hinnata vajadust valproaadiga ravi alustamiseks või jätkamiseks või vajadust minna üle teisele ravimile juhul, kui soovitakse last eostada.
- Vajadus eriarsti korrapäraste läbivaatuste järele eesmärgiga hinnata, kas valproaat on (endiselt) kõige sobivam ravi, ja tuletada meessoost patsiendile meelde võimalikku riski närvisüsteemi arenguhäirete (sh autismspektri häirete) tekkeks, kui nad kasutavad eostamise ajal valproaati, ning vestelda meessoost patsiendiga sellest, kas ta soovib last eostada. Selle läbivaatuse vajaduse ja sageduse üle võivad otsustada patsient ja tervishoiutöötaja üheskoos, võttes arvesse patsiendi vajadust ja individuaalset olukorda.

- Teave võimaliku närvisüsteemi arenguhäirete riski kohta järglastel, kes sünnivad eostamise perioodil valproaati kasutavatele isadele, sh soovitus, et ravimi väljakirjutajad teavitaksid patsiente võimalikust riskist, arutaksid nendega vajadust kaaluda valproaati kasutavate meessoost patsientide (ja nende naispartnerite) puhul tõhusat rasestumisvastast vahendit, soovitaksid meessoost patsientidel, kui nad plaanivad last eostada, konsulteerida oma arstiga enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist, ning kaaluda teisi ravivõimalusi juhul kui valproaati kasutav meessoost patsient plaanib last eostada. Samuti tuleb meessoost patsientidele soovitada, et nad ei loovutaks spermat ravi ajal valproaadiga ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Avaldatakse teabematerjalid, mis on kättesaadavad tervishoiutöötajatele ja patsientidele. Valproaati kasutavatele meessoost patsientidele tuleb anda patsiendijuhend.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas ka järgmisi **riski minimeerimise lisameetmeid**:

- Ajakohastada olemasolevat tervishoiutöötajate juhendit, lisades sinna eraldi lõigu meessoost patsientide kohta, et teavitada tervishoiutöötajaid närvisüsteemi arenguhäirete (sh autismispektri häirete) võimalikust riskist pärast isa kokkupuudet valproaadiga, ning nõuanded, mida anda meessoost patsientidele ja nende naissoost partneritele. Komitee kiitis heaks ajakohastatud ingliskeelse tervishoiutöötajate juhendi põhiversiooni, mis sisaldab eraldi lõiku valproaadi kasutamise kohta meessoost patsientidel, et täiendada praegust versiooni, mis keskendub tütarlaste ja fertiilses eas naiste raseduse ennetusprogrammile.
- Ajakohastada valproaadi patsiendikaarti teabega võimaliku närvisüsteemi arenguhäirete riski kohta pärast isa kokkupuudet valproaadiga. See välispakendile kinnitatud kaart tagab teabe jagamise igale patsiendile iga kord, kui valproaati väljastatakse. Lisaks sellele hõlbustab see apteekritel ravimi kasutamisega seotud riskide patsientidele meeldetuletamist, ilma et nad peaksid ise materjale jagama.
- Uus spetsiaalselt meessoost patsientidele mõeldud juhend, mille eesmärgiks on teavitada ja hõlbustada riskide arutamist. Kuna olemasolevale patsiendikaardile oli võimalik lisada vaid piiratud teavet, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee kriitiliselt tähtsaks, et patsiendid oleksid hästi informeeritud võimalikust riskist järglastele, kui valproaati kasutatakse eostamise perioodil, ning et neile antaks nõu, kuidas seda riski minimeerida. Patsiendijuhend peab selgitama olemasolevaid tõendeid, riskiga seotud ebaselgust ja täpsustama kaalutlusi valproaadi kasutamisel meessoost patsientidel. Kuna olulised sõnumid, mida tuleb selles meessoost patsientide teabematerjalis käsitleda, erinevad naistele mõeldud materjalis käsitletavatest olulistest sõnumitest, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks meessoost patsientidele eraldi juhendi koostamist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas levitada **ohutuslast teabekirja**, et teavitada tervishoiutöötajaid valproaadiga seotud võimalikust riskist meessoost patsientidel, vajadusest teavitada praeguseid valproaati kasutavaid meessoost patsiente võimalikust riskist ning vajadusest kaaluda nende meessoost patsientide ravi ülevaatamist, samuti kavandatud soovitustest ja ravimiteabe muudatustest.

Kõik müügiloa hoidjad peavad 3 kuu jooksul pärast menetluse EMEA-H-N-PSR-J-0043 lõpetamist esitama ajakohastatud riskijuhtimiskava, milles kinnitatakse, et isade müügiloa saamise järgne ohutusuring on lõppenud, ning kajastatakse vastavalt selle uuringu tulemusi ja kõiki ravimiohutuse riskihindamise komitee poolt käesolevas menetluses kooskõlastatud riski minimeerimise rutiinseid ja lisameetmeid. Dokumenti tuleb lisada ka uus 1. kategooria müügiloa saamise järgne ohutusuring, nagu eespool soovitatud.

Müügiloa hoidjate edasine tegevus:

- Müügiloa hoidjatel on tungivalt soovitatav avaldada käesoleva müügiloa saamise järgse ohutusuuringu tulemused teadusajakirjas: uurimistulemuste jagamine oleks kasulik ja asjakohane edasiste uuringute tarbeks.

- Seoses lisaanalüüsidega tuleb ravimiohutuse riskihindamise komiteele esitada uuringuprotokoll läbivaatamiseks ja heakskiitmiseks 6 kuu jooksul pärast käesoleva menetluse lõpuleviimist. Lisaanalüüsid tuleb läbi viia uue 1. kategooria müügiloa saamise järgse ohutusuringu raames, käsitledes ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruandes loetletud küsimusi.

Liikmesriikide pädevate asutuste edasine tegevus:

Teadlikkuse suurendamiseks kliinilises praktikas võiksid liikmesriikide pädevad asutused kaaluda lisavahendeid (sh vastavad ajakirjad) ja kohandatud algatusi riiklikul tasandil, et teavitada valproaadiga ravi saanud isade lastel esinevast võimalikust närvisüsteemi arenguhäirete riskist ning levitada nõuandeid tervishoiutöötajatele ja patsientidele.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Toimeainet valproaati sisaldava(te) ravimi(te) uuringutulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal ning lähtudes müügiloa saamise järgse ohutusuringu lõpparuandest on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et eespool mainitud ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses müügiloa saamise järgse ohutusuringu lõpparuandes käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiloa saanud ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Toimeainet valproaati sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabes on soovitatav teha järgmised muutused ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.2, 4.4 ja 4.6 ning pakendi infolehe lõikudes 2 ja 3 (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

Ravimi omaduste kokkuvõte

[...]

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

[...]

Tütarlapsed ja rasestumisvõimelised naised

Ravi <Ravimi nimetus>'ega peab alustama ja jälgima arst, kes on kogenud epilepsia <või> bipolaarse meeleoluhäire või <migreeni> ravis. Valproaati ei tohi kasutada tütarlastel ja rasestumisvõimelistel naistel, välja arvatud juhul, kui teised ravimid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad.

Valproaati määratakse ja väljastatakse valproaadi raseduse ennetusprogrammi kohaselt (lõigud 4.3 ja 4.4).

Kasu ja riski suhet tuleb uuesti hoolikalt kaaluda ravi regulaarselt üle vaadates.

Valproaati peab eelistatult määrama monoteraapiana ja väikseimas efektiivses annuses, võimaluse korral toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormina. Ööpäevane annus tuleb jagada vähemalt kaheks üksikannuseks (vt lõik 4.6).

Mehed

On soovitatav, et ravi <Ravimi nimetus>'ega alustab ja jälgib epilepsia <või> bipolaarse meeleoluhäire <või migreeni> ravis kogenud eriarst (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Neerupuudulikkusega patsiendid

[...]

Manustamisviis

[...]

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raseduse ennetusprogramm

Valproaat on väga teratogeenne ja üsasiseselt valproaadiga kokku puutunud lastel on suur risk kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks (vt lõik 4.6).

<Ravimi nimetus> on vastunäidustatud järgmistes olukordades:

Epilepsia ravi

- rasedatel, v.a juhul, kui sobiv alternatiivne ravi puudub (vt lõigud 4.3 ja 4.6).
- rasestumisvõimelistel naistel, v.a juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Bipolaarse meeleoluhäire ravi <ja migreenihoogude profülaktika>

- rasedatel (vt lõigud 4.3 ja 4.6).
- rasestumisvõimelistel naistel, v.a juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Raseduse ennetusprogrammi tingimused:

Arst peab tagama, et:

- iga juhtumi puhul hinnatakse individuaalseid asjaolusid, arutades neid koos patsiendiga, et tagada tema kaasatus; arutatakse ravivõimalusi ning veendutakse patsiendi, et ta saab aru riskidest ja vajalikest meetmetest nende riskide minimeerimiseks;
- raseduse võimalikkust hinnatakse iga naispatsiendi puhul;
- patsient on mõistnud ja tunnistanud kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete ohtu ning selle ohu suurust lastel, kes on üsasiseselt valproaadiga kokku puutunud;
- patsient mõistab rasedustestide tegemise vajadust enne ravi alustamist ja vajadusel ravi ajal;
- patsienti on nõustatud rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas ja patsient on suuteline täitma tõhusa kontratseptsiooni nõudeid (täpsema teabe saamiseks vt kontratseptsiooni alalõik raami sees olevas hoiatustekstis) ilma katkestuseta kogu valproaadiga ravi vältel;
- patsient mõistab ravi regulaarse (vähemalt üks kord aastas) hindamise vajadust epilepsia või bipolaarse meeleoluhäire <või migreeni> ravis kogenud eriarsti poolt;
- patsient mõistab vajadust konsulteerida oma arstiga niipea, kui ta hakkab rasedust planeerima, et tagada õigeaegne arutelu ja üleminek alternatiivsetele ravivõimalustele enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist;
- patsient mõistab vajadust konsulteerida viivitamatult oma arstiga juhul kui ta rasestub;
- patsient on saanud patsiendijuhise;
- patsient on tunnistanud, et ta mõistab valproaadi kasutamisega seotud riske ja vajalikke ettevaatusabinõusid (iga-aastane ohtude teadvustamise vorm).

Need tingimused puudutavad ka naisi, kes ei ole praegu seksuaalselt aktiivsed, välja arvatud juhul kui ravimi väljakirjutaja leiab, et on olemas kaalukad põhjused, mis välistavad rasestumise võimaluse.

Tütarlapsed

- Ravimi väljakirjutajad peavad tagama, et tütarlaste vanemad/hooldajad mõistavad vajadust võtta ühendust eriarstiga, kui valproaadiga ravitava tütarlapsel algavad menstruatsioonid.
- Ravimi väljakirjutaja peab tagama, et menstrueeriva tütarlapse vanematele/hooldajatele antakse igakülgset teavet kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete ohust ning selle ohu suurusest lastel, kes on valproaadiga kokku puutunud üsasiseselt.
- Patsientidel, kellel on alanud menstruatsioonid, peab ravimit välja kirjutav eriarst iga-aastaselt uuesti hindama ravi vajadust valproaadiga ja kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi. Kui valproaat on ainus sobiv ravim, tuleb arutada tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamise vajadust ja kõiki teisi raseduse ennetusprogrammi tingimusi. Eriarst peab tegema kõik võimaliku, et vahetada tütarlaste ravi alternatiivse ravi vastu enne nende täisikka jõudmist.

Rasedusuuring

Enne ravi alustamist valproaadiga peab välistama raseduse. Rasestumisvõimelistel naistel ei tohi alustada ravi valproaadiga ilma rasedustesti (raseduse kontroll vereplasmast) negatiivse tulemuseta, mille kinnitab tervishoiutöötaja, et välistada soovimatu kasutamine raseduse ajal.

Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised, kellele määratakse ravi valproaadiga, peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ilma katkestuseta kogu valproaadiga ravi vältel. Neile patsientidele tuleb anda igakülgset teavet raseduse ennetamisest ja nõustada rasestumisvastaste vahendite osas, kui nad ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit. Tuleb rakendada vähemalt ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit (eelistatult kasutajast sõltumatut, nt emakasisene vahend või implantaat) või kahte teineteist täiendavat kontratseptsioonimeetodit sh barjäärimeetod. Iga juhtumi puhul tuleb hinnata individuaalseid asjaolusid, arutades neid koos patsiendiga, et tagada tema kaasatus ja valitud meetmete järgimine. Patsient peab järgima tõhusa kontratseptsiooni kõiki nõuandeid isegi siis, kui tal on amenorröa.

Östrogeeni sisaldavad ravimpreparaadid

Samaaegne östrogeeni sisaldavate ravimpreparaatide, sh östrogeeni sisaldavate hormonaalsete kontratseptiivide, kasutamine võib nõrgendada valproaadi toimet (vt lõik 4.5). Alustades kaasuvat ravi

östrogeeni sisaldavate ravimitega või seda lõpetades peab ravimi väljakirjutaja jälgima kliinilist ravivastust (krambihooegade kontroll või meeleolu kontroll).

Samas ei vähenda valproaat hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust.

Ravi iga-aastane ülevaatamine eriarsti poolt

Eriarst peab vähemalt üks kord aastas hindama, kas valproaat on patsiendile kõige sobivam ravim. Eriarst peab ravi alustades ja selle iga-aastase ülevaatamise käigus arutama patsiendiga iga-aastast ohtude teadvustamise vormi ja tagama, et patsient on mõistnud selle sisu.

Raseduse planeerimine.

Kui epilepsia näidustusel ravimit kasutav naine planeerib rasedust, peab epilepsia ravis kogenud eriarst uuesti hindama ravi valproaadiga ja kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi. Tuleb teha kõik võimalik, et vahetada ravi sobiva alternatiivse ravi vastu enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.6). Kui ravimi vahetamine ei ole võimalik, peab naist täiendavalt nõustama valproaadi ohtudest sündimata lapsele, et toetada teda pereplaneerimisel teadlike otsuste langetamisel.

Kui bipolaarse meeleoluhäire <ja> <migreeni> näidustusel ravimit kasutav naine planeerib rasedust, tuleb konsulteerida bipolaarse meeleoluhäire <ja> <migreeni> ravis kogenud eriarstiga, ravi valproaadiga tuleb lõpetada ning vajadusel üle minna alternatiivsele ravimile enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist.

Raseduse korral

Kui valproaati kasutav naine rasestub, peab ta viivitamatult pöörduma eriarsti poole, et uuesti hinnata ravi valproaadiga ja kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Raseduse ajal valproaadiga kokku puutunud patsiendid ja nende partnerid tuleb suunata <teratoloogia valdkonnas> {kohandada sõltuvalt tervishoiusüsteemist} kogenud eriarsti juurde uuringuteks ja nõustamiseks seoses kokkupuutega raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Apteeker peab tagama, et

- ravimi igal väljastamisel antakse patsiendile patsiendikaart ja et patsiendid mõistavad selle sisu;
- patsiente on nõustatud mitte lõpetama ravi valproaadiga ja võtma viivitamatult ühendust eriarstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.

Teabematerjalid

Aitamaks tervishoiutöötajatel ja patsientidel vältida kokkupuudet valproaadiga raseduse ajal, on müügiloa hoidja esitanud teabematerjalid, mis rõhutavad hoiatusi ja annavad juhiseid valproaadi kasutamise kohta rasestumisvõimeliste naiste raviks ning kirjeldavad raseduse ennetusprogrammi üksikasju. Patsiendijuhis ja patsiendikaart tuleb anda kõigile valproaati kasutavatele rasestumisvõimelistele naistele.

Valproaadiga ravi alustades ja selle iga-aastase ülevaatamise käigus peab eriarst kasutama iga-aastast ohtude teadvustamise vormi.

Kasutamine meessoost patsientidel

Ühes retrospektiivses vaatlusuuringus viidatakse suurenenud riskile närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks lastel, kes sündisid meeste, keda raviti 3 kuu jooksul enne lapse eostamist valproaadiga, lastena, võrreldes lamotrigiini või levitiratsetaamiga ravi saavate meeste lastega (vt lõik 4.6).

Ettevaatusabinõuna peavad ravimi väljakirjutajad teavitama meessoost patsiente sellest võimalikust riskist (vt lõik 4.6) ja arutama vajadust kaaluda tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamist, sh naissoost partneril, valproaadi kasutamise ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Meessoost patsiendid ei tohi loovutada spermat ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Valproaadiga ravi saavate meessoost patsientide puhul peab ravimi väljakirjutaja ravi regulaarselt üle vaatama ja hindama, kas valproaat on endiselt patsiendile kõige sobivam ravim. Meessoost patsientidega, kes plaanivad last eostada, tuleb kaaluda ja arutada teisi sobivaid ravivõimalusi. Iga juhtumi puhul tuleb hinnata individuaalseid asjaolusid. Soovitatav on vajadusel küsida nõu <epilepsia> <bipolaarse meeleoluhäire > <või> <migreeni> ravis kogenud eriarstilt.

Saadaval on teabematerjalid tervishoiutöötajatele ja meessoost patsientidele. Valproaati kasutavatele meessoost patsientidele tuleb anda patsiendijuhend.

[...]

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja fertiilses eas naised

[...]

Teratogeensus ja arenguhäired üsasisesest kokkupuutest

Valproaadi kokkupuutega seotud risk rasedusele

Naistel on nNii valproaadi monoterapia kui ka valproaadi polüteraapia, sh teised antiepileptikumid, on sageli seotud raseduspatoloogiate tekkega. Olemasolevad andmed näitavad suuremat riski suurte kaasasündinud väärarengute tekkeks nii valproaadi monoterapia kui ka polüteraapia korral võrreldes populatsiooniga, kus valproaati ei manustata.

Valproaat läbib platsentaarbarjääri nii loomadel kui inimestel (vt lõik 5.2).

Loomadel: hiirtel, rottidel ja küülikutel on näidatud teratogeenseid toimeid (vt lõik 5.3).

Kaasasündinud väärarengud üsasisesest kokkupuutest

[...]

Närvisüsteemi arenguhäired üsasisesest kokkupuutest

[...]

Kui naine planeerib rasedust

[...]

Rasedad

[...]

Risk vastsündinule

[...]

Mehed ja potentsiaalne risk närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks lastel, kelle isad said ravi valproaadiga 3 kuu jooksul enne lapse eostamist

Üks retrospektiivne vaatlusuuring, milles kasutati kolme Põhjamaa riigi andmeid, viitab sellele, et lastel (vanuses 0...11 aastat), kes on sündinud meeste, keda raviti valproaadiga 3 kuu jooksul enne lapse eostamist, lastena, on suurenenud risk närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks võrreldes lastega, kes on sündinud lamotrigiini või levetiratsetaami monoterapiat saanud meeste lastena, koondatud korrigeeritud riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR) 1,50 (95% CI: 1,09...2,07). Närvisüsteemi arenguhäirete korrigeeritud kumulatiivne risk oli vahemikus 4,0% kuni 5,6% valproaadi rühmas, võrreldes vahemikuga 2,3% kuni 3,2% lamotrigiini/levetiratsetaami koondrühmas. Uuringu suurus ei olnud piisav, et uurida seoseid konkreetsete närvisüsteemi arenguhäirete alamtüüpidega, ning uuringu piirangud hõlmasid võimalikke segavaid tegureid seoses erinevustega näidustustes ja ekspositsioonirühmade jälgimisaegades. Valproaadirühma laste keskmine jälgimisaeg jäi vahemikku

5,0 kuni 9,2 aastat, võrreldes 4,8 kuni 6,6 aastaga lamotrigiini/levetiratsetaami rühma laste puhul. Üldiselt on võimalik, et lastel, kelle isad said ravi valproaadiga 3 kuu jooksul enne eostamist, on suurenenud risk närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks, kuid valproaadi põhjuslik roll ei ole kinnitust leidnud. Lisaks ei hinnatud uuringus närvisüsteemi arenguhäirete riski lastel, kes sündisid meeste, kes lõpetasid valproaadi kasutamise rohkem kui 3 kuu jooksul enne eostamist (st võimaldatud oli uus spermatogenees ilma valproaadiga kokku puutumata), lastena.

Ettevaatusabinõuna peavad ravimi väljakirjutajad teavitama meessoost patsiente sellest võimalikust riskist ja arutama vajadust kaaluda tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamist, sh naispartneril, valproaadi kasutamise ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4). Meessoost patsiendid ei tohi loovutada spermat ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Valproaadiga ravi saavate meessoost patsientide puhul peab ravimi väljakirjutaja ravi regulaarselt üle vaatama ja hindama, kas valproaat on patsiendile kõige sobivam ravim. Meessoost patsientidega, kes plaanivad last eostada, tuleb kaaluda ja arutada teisi sobivaid ravivõimalusi. Iga juhtumi puhul tuleb hinnata individuaalseid asjaolusid. Soovitav on vajadusel küsida nõu <epilepsia> <bipolaarse meeleoluhäire > <migreeni> ravis kogenud eriarstilt.

Imetamine

[...]

Viljakus

[...]

Pakendi infoleht

[...]

2. Mida on vaja teada enne X'i <võtmist> <kasutamist>

[...]

Rasedus, imetamine ja viljakus

Olulised juhised naistele

Bipolaarne meeleoluhäire <ja> <migreen>

- Te ei tohi kasutada <Ravimi nimetus>'t bipolaarse meeleoluhäire <ja> <migreeni> raviks raseduse ajal.

Te ei tohi kasutada <Ravimi nimetus>'t bipolaarse meeleoluhäire <ja> <migreeni> raviks, kui olete rasestumisvõimeline naine, välja arvatud juhul, kui kasutate tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptiivid) kogu ravi vältel <Ravimi nimetus>'ega. Ärge lõpetage <Ravimi nimetus>'e ega ka rasestumisvastaste vahendite kasutamist enne, kui olete sellest rääkinud oma arstiga. Teie arst annab teile edasised juhised.

Epilepsia

- Te ei tohi kasutada <Ravimi nimetus>'t epilepsia raviks raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui teised ravimid teile ei toimi.
- Te ei tohi kasutada <Ravimi nimetus>'t epilepsia raviks, kui olete rasestumisvõimeline naine, välja arvatud juhul, kui kasutate tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptiivid) kogu ravi vältel <Ravimi nimetus>'ega. Ärge lõpetage <Ravimi nimetus>'e või rasestumisvastaste vahendite kasutamist enne, kui olete sellest rääkinud oma arstiga. Teie arst annab teile edasised juhised.

Raseduse ajal valproaadi võtmisega seotud ohud (sõltumata haigusest, mida valproaadiga ravitakse)

- Teavitage kohe oma arsti, kui planeerite rasedust või olete rase.

- Valproaat võib olla ohtlik, kui seda võetakse raseduse ajal. Risk kasvab annuse suurenedes, kuid ohtlik võib olla mis tahes annus, sh valproaadi kasutamisel kombinatsioonis teiste epilepsia ravimitega.
- Valproaat võib põhjustada tõsiseid sünnidefekte ning mõjutada lapse füüsilist ja vaimset arengut sünnijärgsel kasvuperioodil.
- Kõige sagedamini teatatud sünnidefektid on selgroolüli lõhestumus (*spina bifida* ehk selgroolülide arenguhäire), näo ja kolju väärarengud, südame, neerude, kuseteede ja suguelundite väärarengud, käte ja jalgade defektid ning mitmed liitväärarengud, mis mõjutavad erinevaid organeid ja kehaosi. Sünnidefektid võivad põhjustada raskeid puudeid.
- Raseduse ajal valproaadiga kokku puutunud lastel on esinenud kuulmishäireid või kurtust.
- Üsasiseselt valproaadiga kokku puutunud lastel on teatatud silma väärarengutest koos teiste kaasasündinud väärarengutega. Need silma väärarengud võivad mõjutada nägemist.
- Kui te võtate valproaati raseduse ajal, on teil teistest naistest suurem risk sünnitada sünnidefektiga laps, kes vajab seetõttu ravi. Kuna valproaati on kasutatud palju aastaid, on teada, et 100-st valproaati võtnud naisest sünnib sünnidefektiga laps ligikaudu 11 juhul. Võrdluseks, naistel, kellel ei ole epilepsiat, on vastav suhe 2...3 juhtu iga 100 sündinud lapse kohta
- Arvatakse, et kuni 30...40%-l eelkooliealistest lastest, kelle emad võtsid raseduse ajal valproaati, võib varajases lapsepõlves esineda arenguhäireid. Arenguhäirega lapsed võivad hakata tavapärasest hiljem kõndima ja rääkima, võivad olla vaimselt vähem võimekad kui teised lapsed ning neil võib esineda raskusi keeleliste võimete ja mäluga.
- Raseduse ajal valproaadiga kokku puutunud lastel diagnoositakse sagedamini autismispektri häireid. Lisaks on osades uuringutes leitud, et neil on suurem risk aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) sümptomite tekkeks.
- Enne selle ravimi väljakirjutamist selgitab arst teile, mis võib teie lapsega juhtuda, kui te rasestute valproaadi võtmise ajal. Kui te otsustate hiljem, et soovite rasestuda, ei tohi te ravimi ega rasestumisvastase vahendi kasutamist katkestada enne, kui olete seda arutanud oma arstiga.
- Mõned rasestumisvastased pillid (östrogeeni sisaldavad rasestumisvastased pillid) võivad vähendada valproaadi sisaldust teie veres. Rääkige kindlasti oma arstiga, milline rasestumisvastane meetod (rasestumisvastane vahend) on teile kõige sobivam.
- Kui te olete valproaadiga ravitava tütarlapse lapsevanem või hooldaja, peate valproaati kasutava lapse esimese menstruatsiooni korral võtma ühendust oma arstiga.
- Kui te soovite rasestuda, küsige oma arsti käest foolhappe võtmise kohta. Foolhape võib vähendada kõikide rasedustega kaasneva lülisamba lõhestumuse tekke ja varajase raseduse katkemise üldist riski. Samas on ebatõenäoline, et see vähendab valproaadi kasutamisega seotud sünnidefektide riski

Palun lugege järgnevalt kirjeldatud olukordi ja valige, mis sobib teie seisundiga:

- MA ALUSTAN RAVI <RAVIMI NIMETUS>'ega
- MA VÕTAN <RAVIMI NIMETUS>'t JA EI PLANEERI RASEDUST
- MA VÕTAN <RAVIMI NIMETUS>'t JA PLANEERIN RASEDUST
- MA OLEN RASE JA VÕTAN <RAVIMI NIMETUS>'t

MA ALUSTAN RAVI <Ravimi nimetus>'ega

Kui teile määratakse esmakordselt ravi <Ravimi nimetus>'ega, peab arst olema selgitanud teile ohte veel sündimata lapsele, kui te rasestute. Kui te olete rasestumisvõimeline, peate kindlasti kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ilma katkestusteta kogu ravi vältel <Ravimi nimetus>'ega. Pidage nõu oma arsti või pereplaneerimise kliinikuga, kui vajate nõu rasedusest hoidumiseks.

Olulised sõnumid:

- Rasedus peab olema enne ravi alustamist <Ravimi nimetus>'ega välistatud rasedustesti tulemusega, mille kinnitab arst.
- Te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit kogu ravi vältel <Ravimi nimetus>'ega.
- Te peate arutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptiivid) oma arstiga. Teie arst annab teile teavet raseduse ennetamise kohta ja võib suunata teid eriarstile, kes annab nõu rasedusest hoidumise võimaluste osas.

- Te peate regulaarselt (vähemalt üks kord aastas) käima bipolaarse ärevushäire või epilepsia <või> <migreeni> ravis kogenud eriarsti vastuvõtul. Teie arst veendub selle visiidi käigus, et olete teadlik kõikidest ohtudest ja juhistest seoses valproaadi kasutamisega raseduse ajal ning mõistate neid.
- Teavitage oma arsti, kui soovite rasestuda.
- Teavitage viivitamatult oma arsti, kui olete rase või kahtlustate rasedust.

MA VÕTAN <Ravimi nimetus>'t JA EI PLANEERI RASEDUST

Kui te jätkate ravi <Ravimi nimetus>'ega, aga ei kavatse rasestuda, veenduge, et kasutate tõhusat rasestumisvastast vahendit ilma katkestusteta kogu ravi vältel <Ravimi nimetus>'ega. Pidage nõu oma arsti või pereplaneerimise kliinikuga, kui vajate nõuannet rasedusest hoidumiseks.

Olulised sõnumid:

- Te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit kogu ravi vältel <Ravimi nimetus>'ega.
- Te peate arutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptiivid) oma arstiga. Teie arst annab teile teavet raseduse ennetamisest ja võib suunata teid eriarstile, kes annab nõu rasedusest hoidumise võimaluste osas.
- Te peate regulaarselt (vähemalt üks kord aastas) käima bipolaarse ärevushäire või epilepsia <või> <migreeni> ravis kogenud eriarsti vastuvõtul. Teie arst veendub selle visiidi käigus, et olete teadlik kõikidest ohtudest ja juhistest seoses valproaadi kasutamisega raseduse ajal ning mõistate neid.
- Teavitage oma arsti, kui soovite rasestuda.
- Teavitage viivitamatult oma arsti, kui olete rase või kahtlustate rasedust.

MA VÕTAN <Ravimi nimetus>'t JA PLANEERIN RASEDUST

Kui te planeerite rasedust, käige esmalt oma arsti vastuvõtul.

Ärge lõpetage <Ravimi nimetus>'e ega ka rasestumisvastaste vahendite kasutamist enne, kui olete rääkinud oma arstiga. Teie arst annab teile edasised juhised.

Valproaati kasutanud emade lastel on tõsine oht sünnidefektide ja arenguprobleemide tekkeks, mis võivad põhjustada tõsise puude. Teie arst suunab teid bipolaarse meeleoluhäire <migreeni> või epilepsia ravis kogenud eriarstile, et saaks varakult hinnata alternatiivseid ravivõimalusi. Eriarst võib rakendada mitmeid abinõusid, et teie rasedus kulgeks võimalikult sujuvalt ning mis tahes riskid teile ja sündimata lapsele oleksid võimalikult väikesed.

Teie arst võib otsustada muuta <Ravimi nimetus>'e annust, vahetada ravimit või lõpetada ravi <Ravimi nimetus>'ega pikka aega enne rasestumist, mis tagab teie haiguse püsimise stabiilsena.

Küsi oma arstilt foolhappe kasutamise kohta, kui te planeerite rasedust. Foolhape võib vähendada lüüsimbalõhestumuse tekke ja raseduse enneaegse katkemise üldist riski, mis kaasneb iga rasedusega. Ei ole siiski tõenäoline, et see vähendab valproaadi kasutamisega seotud sünnidefektide riski.

Olulised sõnumid:

- Ärge lõpetage <Ravimi nimetus>'e kasutamist ilma arsti korralduseta.
- Ärge lõpetage rasestumisvastaste vahendite (kontratseptiivid) kasutamist enne, kui olete nõu pidanud oma arstiga ja koostanud üheskoos plaani, mis tagab, et teie haigusseisund on kontrolli all ja ohud lapsele vähendatud.
- Käige esmalt oma arsti vastuvõtul. Arst veendub selle visiidi ajal, et olete teadlik kõikidest ohtudest ja juhistest seoses valproaadi kasutamisega raseduse ajal ning mõistate neid.
- Teie arst püüab asendada teie ravimi teise ravimiga või lõpetada ravi <Ravimi nimetus>'ega pikka aega enne rasestumist.
- Leppige kokku kiireloomuline visiit oma arstile, kui olete rase või kahtlustate rasedust.

MA OLEN RASE JA KASUTAN <RAVIMI NIMETUS>'t

Ärge lõpetage <Ravimi nimetus>'e kasutamist ilma arsti korralduseta, sest teie seisund võib halveneda. Leppige kokku kiireloomuline visiit oma arstile, kui olete rase või kahtlustate rasedust. Teie arst annab teile edasised juhised.

Valproaati kasutanud emade lastel on tõsine oht sünnidefektide ja arenguprobleemide tekkeks, mis võivad põhjustada tõsise puude.

Teie arst suunab teid bipolaarse meeleoluhäire või epilepsia ravis kogenud eriarstile, et saaks hinnata alternatiivseid ravivõimalusi.

Erandlikel asjaoludel, kui <Ravimi nimetus> on ainus ravivõimalus raseduse ajal, jälgitakse väga hoolikalt teie haigusseisundit ja sündimata lapse arengut. Teid ja teie partnerit võidakse nõustada ja abistada seoses rasedusaegse valproaadi kasutamisega.

Küsi oma arstilt foolhappe kasutamise kohta. Foolhape võib vähendada lülisambalõhestumuse tekke ja raseduse varase katkemise üldist riski, mis kaasneb iga rasedusega. Ei ole siiski tõenäoline, et see vähendab valproaadi kasutamisega seotud sünnidefektide riski.

Olulised sõnumid:

- Leppige kokku kiireloomuline visiit oma arstile, kui olete rase või kahtlustate rasedust.
- Ärge lõpetage <Ravimi nimetus>'e kasutamist ilma arsti korralduseta.
- Veenduge, et teid suunatakse epilepsia või bipolaarse meeleoluhäire <või > migreeni> ravis kogenud eriarstile, et hinnata alternatiivsete ravivõimaluste vajadust.
- Te peate läbima põhjaliku nõustamise <Ravimi nimetus>'e ohtudest raseduse ajal, kaasa arvatud teratogeensus (sünnidefektid) ja mõju lapse füüsilisele ja vaimsele arengule.
- Veenduge, et teid suunatakse prenataalseks jälgimiseks eriarstile, et tuvastada võimalikke vääraarenguid.

[Alljärgnevat lauset tuleb kohandada riiklike nõuete järgi]

Lugege kindlasti patsiendijuhist, mille saate oma arstilt. Teie arst arutab teiega iga-aastast ohtude teadvustamise vormi ja palub teil selle allkirjastada ning alles hoida. Te saate apteekrilt ka patsiendikaardi, mis meenutab teile valproaadiga seotud ohte raseduse ajal.

<Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma <arsti> <või> <apteekriga>.>

Olulised juhised meessoost patsientidele

Võimalikud riskid, mis on seotud valproaadi kasutamisega 3 kuu jooksul enne lapse eostamist

Uuring viitab võimalikule motoorsete ja vaimse arengu häirete (varajase lapsee arenguhäired) riskile lastel, kes on sündinud isade, kes kasutasid valproaati 3 kuu jooksul enne eostamist, lastena. Selles uuringus esines mainitud häireid ligikaudu 5 lapsel 100-st, kes sündisid valproaadiga ravi saanud isade lastena, võrreldes ligikaudu 3 lapsega 100-st, kes sündisid lamotrigiini või levetiratsetaamiga (teised ravimid, mida võib kasutada teie haiguse raviks) ravi saanud isade lastena. Ei ole teada, milline on risk laste puhul, kelle isad lõpetasid ravi valproaadiga 3 kuud (aeg, mis on vajalik uue sperma tekkimiseks) või kauem enne eostamist. Uuringul on piiranguid ja seetõttu ei ole selge, kas selles uuringus viidatud suurenenud risk motoorse ja vaimse arengu häirete tekkeks on põhjustatud valproaadist. Uuring ei olnud piisavalt suur, et näidata, millist tüüpi motoorse ja vaimse arengu häirete tekkeks võib lastel täpsemalt risk olla.

Ettevaatusabinõuna arutab arst teiega järgmist:

- **Võimalik risk lastel, kes sünnivad valproaadiga ravi saanud isade lastena**

- Vajadus kaaluda teie ja teie naissoost partneri puhul tõhusa rasestumisvastase vahendi (kontratseptsioon) valikut kasutamiseks ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist
- Vajadus konsulteerida oma arstiga enne rasestumisvastaste vahendite (kontratseptiivide) kasutamise lõpetamist, kui te plaanite eostada last
- Võimalus kasutada teie haiguse raviks teisi ravimeetodeid sõltuvalt teie individuaalsest olukorrast

Ärge loovutage spermat valproaadi võtmise ajal ja 3 kuu jooksul pärast valproaadi võtmise lõpetamist.

Rääkige oma arstiga, kui mõtlete lapse saamisele.

Kui teie naissoost partner rasestub ja te olete kasutanud valproaati 3 kuu jooksul enne tema rasestumist ning teil on küsimusi, võtke ühendust oma arstiga. Ärge lõpetage oma ravi ilma arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamisel võivad teie sümptomid halveneda.

Te peate regulaarselt kohtuma oma raviarstiga. Selle visiidi ajal arutab arst teiega valproaadi kasutamisega seotud ettevaatusabinõusid ja võimalust kasutada teie haiguse raviks muid ravimeetodeid vastavalt teie individuaalsele olukorrale.

Lugege kindlasti patsiendijuhendit, mille saate oma arstilt. Samuti saate te oma apteekrilt patsiendikaardi, milles tuletatakse teile meelde valproaadi kasutamisega seotud võimalikke riske.

3. Kuidas <Ravimi nimetus>'t võtta

[...]

Tütarlapsed ja fertiilses eas naised

Ravi <Ravimi nimetus>'ega peab alustama ja jälgima arst, kes on spetsialiseerunud <epilepsia> <või> <bipolaarse meeleoluhäire> <või> <migreeni> ravile.

Meessoost patsiendid

On soovitatav, et ravi <Ravimi nimetus>'ega alustab ja jälgib epilepsia <või> bipolaarse meeleoluhäire <või migreeni> ravis kogenud eriarst – vt lõik 2 „Olulised juhised meessoost patsientidele“

III lisa

Müügiloa (müügilubade) tingimused

Valproaati ja sarnaseid toimeaineid sisaldavate ravimpreparaatide müügiloo (müügilubade) tingimused

Müügiloo hoidja(d) täidab (täidavad) järgmise(d) tingimuse(d) ettenähtud aja jooksul:

| | |
|---|--|
| <p>Valproaadiga sarnaseid toimeaineid sisaldavate ravimite müügiloo hoidjad viivad läbi uue müügiloo saamise järgse mittesekkuva ohutusuringu, et esitada uuringu EUPAS34201 tulemuste hindamise raames nõutud lisaanalüüside tulemused, et täiendavalt uurida isa poolt valproaadiga kokkupuutumise seost järglaste riskiga kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete (sh autism) tekkeks.</p> <p>Ravimiohutuse riskihindamise komiteele esitatav protokoll vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107n punktile 1:</p> <p>Uuringu lõpparuanne esitatakse ravimiohutuse riskihindamise komiteele:</p> | <p>6 kuu jooksul pärast inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha/komisjoni otsuse tegemist.</p> <p>1 aasta jooksul pärast uuringuprotokolli kinnitamist.</p> |
| <p>Valproaadiga sarnaseid toimeaineid sisaldavate ravimite müügiloo hoidjad koostavad ja esitavad teabematerjalid, mis vastavad kokkulepitud põhielementidele. Need materjalid peavad tagama, et ravimi väljakirjutajaid on teavitatud ja et patsiendid mõistavad võimalikku riski, mis on seotud isa poolt valproaadiga kokkupuumisega.</p> <p>Need tuleb esitada liikmesriikide pädevatele asutustele:</p> | <p>3 kuu jooksul pärast inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha/komisjoni otsuse tegemist.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Kõik müügiloo hoidjad peavad ajakohastama oma riskijuhtimiskava ja esitama selle vastava menetluse kaudu asjaomastele liikmesriikide pädevatele asutustele.</p> <p>Riskijuhtimiskava peab hõlmama järgmist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Närvisüsteemi arenguhäirete oluline võimalik risk lastel, kelle isad said enne eostamist ravi valproaadiga - Et 1. kategooria müügiloo saamise järgne isade ohutusuuring on lõppenud - Uus 1. kategooria uuring, et hinnata täiendavalt isa valproaadiga kokkupuutumise seost riskiga, et järglastel võivad tekkida kaasasündinud väärarengud ja närvisüsteemi arenguhäired (sh autism). - Valproaadi kasutamisega seotud riski minimeerimise lisameetmed meessoost patsientidel: <ul style="list-style-type: none"> o Patsiendijuhend meessoost patsientidele o Tervishoiutöötajate juhendi ajakohastatud põhiversioon o Patsiendikaardi ajakohastatud põhiversioon | <p>3 kuu jooksul pärast inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha/komisjoni otsuse tegemist.</p> |
|--|--|

IV lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

| | |
|--|--|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2024 |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele: | 11. märts 2024 |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse): | 09. mai 2024 |