

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu PASS (Post Authorisation Safety Assessment) rannsóknar án inngrips, sem skylt var að framkvæma, fyrir lyf sem inniheldur/innihalda virka efnið valpróat og varða lokaskýrslu PASS, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Eftir skoðun á niðurstöðum lokaskýrslu PASS, sem markaðsleyfishöfum lyfja sem innihalda valpróat innan Evrópusambandsins (ESB) var skylt að framkvæma samkvæmt málskotsferli varðandi gr. 31 sem lauk 2018, auk forklínískra gagna sem nú liggja fyrir, upplýsinga frá ytri hagsmunaaðilum (þ.m.t. fulltrúum sjúklinga og heilbrigðisstofnana) og klínískum sérfræðingum í vísindalegum ráðgjafahóp á sviði taugalækninga, samkvæmt ákvörðun á allsherjarfundi sem haldinn var 8.-11. janúar 2024, samþykkti PRAC eftirfarandi:

Niðurstöður afturskyggnrar, lýðgrundaðrar ferilrannsóknar sem byggð var á gagnagrunnum í Danmörku, Svíþjóð og Noregi og framkvæmd var til að meta útsetningu fyrir valpróati hjá föður og hættu á taugaþroskaröskunum, þ.m.t. einhverfurófsröskun, ásamt meðfæddri vansköpun hjá afkvæmum, gáfu til kynna aukna hættu á taugaþroskaröskunum, þ.m.t. einhverfurófsröskun, en enginn munur var á hættu á meðfæddri vansköpun hjá afkvæmum feðra sem voru útsettir fyrir valpróati annars vegar og afkvæmum feðra sem voru útsettir fyrir lamotrigini eða levetiracetami hins vegar. Hneigð til aukinnar áhættu á taugaþroskaröskunum (þ.m.t. einhverfurófsröskun) kom fram í gögnum frá Noregi, Svíþjóð og Danmörku, en hún var þó ekki marktæk í þessum þremur löndum hverju fyrir sig og sameinuð gögn frá löndunum þremur voru á mörkunum að sýna tölfræðilega marktæka aukningu áhættu. Með hliðsjón af takmörkunum rannsóknarinnar, þ.m.t. mögulega truflandi þáttum vegna ábendingar og mismunandi eftirfylgnitíma hjá útsettum hópum ásamt (takmörkuðum) upplýsingum sem koma annars staðar frá og upplýsingum frá ytri hagsmunaaðilum og klínískum sérfræðingum, taldi PRAC samt sem áður að möguleg áhætta væri fyrir hendi (þ.e. orsakasamband hefur ekki verið staðfest).

Með hliðsjón af alvarleika taugaþroskaraskana (þ.m.t. einhverfurófsröskun) og lífstíðaráhrifum þeirra á börn og fjölskyldur þeirra komst PRAC einnig að þeirri niðurstöðu að upplýsa skyldi sjúklinga og heilbrigðisstarfsmenn um niðurstöður rannsóknarinnar, þ.m.t. um óvissuþætti, og staðfesti að fyrirbyggjandi upplýsingar væru nægilegar til að þær réttlættu varúðarráðstafanir í hlutfalli við áhættu, einnig í ljósi staðfestrar og aukinnar áhættu fyrir börn eftir útsetningu fyrir valpróati í móðurkviði. Upplýsingar frá klínískum sérfræðingum og hagsmunaaðilum studdu einnig niðurstöður PRAC um að gera kröfur á markaðsleyfishafa um að vinna úr óvissu sem ríkir um þessa mögulegu áhættu með (nýjum) frekari greiningum (þ.m.t. greiningum á undirhópum og lagskiptingu), sem hluta af nýrri PASS rannsókn af flokki 1 með viðeigandi áföngum.

Í ljósi allra ofangreindra upplýsinga hvað varðar karlkyns sjúklinga mælti PRAC með því að **uppfæra lyfjaupplýsingar** lyfja sem innihalda valpróat á eftirfarandi hátt:

- Mælt er með að meðferð með valpróati sé hafin og gefin undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af meðferð flogaveiki <eða> geðhvarfasýki <eða> mígrenis>. Sérfræðilæknar þekkja yfirleitt best skilyrði fyrir ávísun lyfja og eru best til þess fallnir að (endur-) meta hvort þörf er á að hefja eða halda áfram meðferð með valpróati eða hvort skipta þarf yfir í annað lyf, ef viðkomandi fyrirhugar að geta barn.
- Þörf fyrir reglulegt endurmat hjá sérfræðilækni til að meta hvort valpróat er (enn) hentugasta meðferðin og til að minna karlkyns sjúklinga á hugsanlega hættu á taugaþroskaröskunum (þ.m.t. einhverfurófsröskun) með valpróati þegar það er notað í kringum getnað og á að ræða hvort karlkyns sjúklingur fyrirhugar að geta barn. Sjúklingur og heilbrigðisstarfsmaður geta haft samráð

um þörfina á slíku endurmati og tíðni þess og taka skal mið af þörfum og aðstæðum hvers sjúklings fyrir sig.

- Upplýsingar um hugsanlega hættu á taugabroskaröskunum hjá afkvæmum feðra sem nota valpróat í kringum getnað, þ.m.t. tilmæli til lækna sem ávísa lyfinu um að fræða sjúklinga um hugsanlega áhættu, að ræða þörfina á að karlkyns sjúklingar sem nota valpróat (og kvenkyns makar þeirra) noti örugga getnaðarvörn, að ráðleggja karlkyns sjúklingum að leita ráða hjá sérfræðilækni áður en notkun getnaðarvarna er hætt ef þeir fyrirhuga að geta barn og að íhuga önnur meðferðarúrræði ef karlkyns sjúklingar sem nota valpróat fyrirhuga að geta barn. Einnig skal gefa karlkyns sjúklingum fyrirmæli um að gefa ekki sæði meðan á meðferð með valpróati stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt.
- Fræðsluefni er gert aðgengilegt fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga. Afhenda skal karlkyns sjúklingum sem nota valpróat leiðarvísi fyrir sjúklinga.

PRAC mælti einnig með eftirfarandi **viðbótaraðgerðum til að lágmarka áhættu**:

- Að uppfæra núverandi leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn með sérstökum kafla um karlkyns sjúklinga til að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um hugsanlega hættu á taugabroskaröskunum (þ.m.t. einhverfurófsröskun) eftir notkun föður á valpróati og ráðleggingum fyrir karlkyns sjúklinga og kvenkyns maka þeirra. Nefndin hefur samþykkt uppfærða grunnútgáfu á ensku af leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn með sérstökum kafla um notkun valpróats hjá karlkyns sjúklingum, til viðbótar við núverandi útgáfu en í henni er áherslan lögð á áætlun til að koma í veg fyrir þungun hjá stúlkum og konum sem geta orðið þungaðar.
- Að uppfæra sjúklingakort fyrir valpróat með upplýsingum um hugsanlega hættu á taugabroskaröskunum eftir útsetningu föður fyrir valpróati. Kortið er fest við ytri umbúðir lyfsins og tryggir að allir sjúklingar fái upplýsingarnar í hendur í hvert skipti sem valpróat er afhent. Auk þess auðveldar það lyfjafræðingi að minna sjúklinga á hættu tengda lyfinu án þess að þeir þurfi sjálfir að dreifa fræðsluefninu.
- Sérstakur nýr leiðbeiningabæklingur fyrir karlkyns sjúklinga til veita upplýsingar og auðvelda umræðu um áhættu. Þar sem aðeins var hægt að veita takmarkaðar upplýsingar á núverandi sjúklingakorti taldi PRAC afar mikilvægt að sjúklingar væru vel upplýstir um hugsanlega áhættu fyrir afkvæmi við notkun valpróats í kringum getnað og fengju ráðleggingar um lágmarkun þessarar áhættu. Í leiðbeiningabæklingnum fyrir sjúklinga skulu koma fram útskýringar á fyrirbyggjandi gögnum, óvissu varðandi áhættu og ítarlegar upplýsingar um notkun valpróats hjá karlkyns sjúklingum. Þar sem lykilþættir sem fjallað er um í þessu fræðsluefni fyrir karlkyns sjúklinga eru aðrir en lykilþættir sem fjallað er um í fræðsluefni fyrir kvenkyns sjúklinga ákvað PRAC að þörf væri á sérstökum leiðbeiningabæklingi fyrir karlkyns sjúklinga.

PRAC mælti með dreifingu **bréfs til heilbrigðisstarfsmanna** til að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um hugsanlega áhættu í tengslum við valpróat hjá karlkyns sjúklingum, þörfina á að fræða karla sem nota valpróat um hugsanlega áhættu og þörfina á að íhuga endurmat á meðferð hjá þessum karlkyns sjúklingum, auk þess að upplýsa um viðkomandi tilmæli og uppfærslur á lyfjaupplýsingum.

Allir markaðsleyfishafar skulu leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun innan þriggja mánaða eftir að ferli EMEA-H-N-PSR-J-0043 lýkur, þar sem fram kemur að PASS rannsókn á feðrum hafi verið gerð og skulu niðurstöður rannsóknarinnar og allar hefðbundnar aðgerðir og viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu sem samþykktar voru af PRAC í núverandi ferli einnig koma fram á viðeigandi hátt. Einnig á skjalið að fela í sér upplýsingar um nýja PASS rannsókn af flokki 1 eins og mælt er með hér að ofan.

Frekari aðgerðir fyrir markaðsleyfishafa:

- Markaðsleyfishafar eru eindregið hvattir til að birta niðurstöður þessarar PASS rannsóknar í vísindariti: Hjálplegt væri að deila niðurstöðum rannsóknarinnar og það er mikilvægt fyrir síðari rannsóknir.
- Hvað varðar viðbótargreiningar skal afhenda PRAC rannsóknaráætlun til endurmats og samþykkis innan sex mánaða eftir að núverandi ferli lýkur. Viðbótargreiningar á að framkvæma sem hluta af nýrri PASS rannsókn af flokki 1 og í þeim á að svara spurningum sem koma fram í matskýrslu PRAC:

Frekari aðgerðir fyrir lyfjastofnanir í hverju landi:

Til þess að auka vitund í klínískri starfsemi gæti Lyfjastofnun íhugað fleiri úrræði (þ.m.t. viðeigandi tímarit) og sniðið aðgerðir á landsvísu til þess að auka miðlun upplýsinga um hugsanlega hættu á taugaproskaröskunum hjá börnum feðra sem hafa fengið meðferð með valpróati og ráðgjöf til heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna rannsóknar á lyfjum sem innihalda virka efnið valpróat og áhyggjuefna varðandi lokaskýrslu PASS, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem nefnd eru hér á undan, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í lokaskýrslu PASS.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Ráðlagt er að gera eftirfarandi breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda virka efnið valpróat í kafla 4.2, 4.4 og 4.6 í samantekt á eiginleikum lyfs og í kafla 2 og 3 í fylgiseðli (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður):

Samantekt á eiginleikum lyfs

[...]

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

[...]

Stúlkur og konur sem geta orðið þungaðar

Meðferð með <Sérheiti> skal hafin og gefin undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af meðferð flogaveiki <eða> geðhvarfasýki eða <mígrenis>. Valpróat á ekki að nota hjá stúlkum og konum sem geta orðið þungaðar nema aðrar meðferðir skili ekki árangri eða þolast ekki.

Ávísun og afgreiðsla valpróats er í samræmi við áætlun til að koma í veg fyrir þungun (kaflar 4.3 og 4.4).

Meta þarf vandlega jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu við reglulegt endurmat á meðferð. Ákjósanlegast er að ávísa valpróati sem einlyfjameðferð með minnsta virka skammti og helst í formi forðalyfs. Skipta skal sólarhringskammti í a.m.k. tvo staka skammta (sjá kafla 4.6).

Karlar

Mælt er með að meðferð með valpróati sé hafin og gefin undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af meðferð flogaveiki <eða> geðhvarfasýki <eða> mígrenis> (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Sjúklingar með vanstarfsemi nýrna

[...]

Lyfjagjöf

[...]

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áætlun til að koma í veg fyrir þungun

Mikil hættu er á að valpróat valdi vansköpunum og börn sem verða fyrir útsetningu fyrir valpróati í móðurkviði eru í mikilli hættu á meðfæddum vansköpunum og taugaþroskaröskunum (sjá kafla 4.6).

<Sérheiti> má ekki nota við eftirfarandi aðstæður:

Meðferð við flogaveiki

- á meðgöngu, nema engin önnur meðferðarúrræði séu fyrir hendi (sjá kafla 4.3 og 4.6).
- hjá konum sem geta orðið þungaðar, nema skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafi verið uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Meðferð við geðhvarfasýki <og fyrirbyggjandi meðferð við mígreniköstum>

- á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.6).
- hjá konum sem geta orðið þungaðar, nema skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafi verið uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun:

Læknirinn sem ávísar lyfinu þarf að ganga úr skugga um eftirfarandi:

- Meta skal aðstæður í hverju tilfelli og hafa sjúkling með í ráðum til að tryggja að hann fari eftir tilmælum, ræða meðferðarúrræði og tryggja að sjúklingur skilji áhættuna og nauðsynlegar aðgerðir til að lágmarka áhættu.

- Líkur á þungun eru metnar hjá öllum kvenkyns sjúklingum.
- Sjúklingurinn skilur og hefur í huga hættu á meðfæddum vansköpunum og taugabroskaröskunum, þ.m.t. vægi þessarar áhættu hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati í móðurkviði.
- Sjúklingurinn skilur þörfina á að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur, eftir þörfum.
- Sjúklingurinn fær ráðgjöf um getnaðarvarnir og getur uppfyllt skilyrði um að nota örugga getnaðarvörn (sjá nánari upplýsingar í undirkafla um getnaðarvarnir í þessum varnaðarorðum innan rammans) án hlés allan tímann sem meðferðin stendur með valpróati.
- Sjúklingurinn skilur þörfina á að sérfræðilæknir með reynslu af meðferð flogaveiki eða geðhvarfasýki <eða mígrenis> endurmeti meðferðina regulega (a.m.k. árlega).
- Sjúklingurinn skilur þörfina á að ráðfæra sig strax við lækinn ef þungun er fyrirhuguð til að tryggja að slíkt sé rætt tímanlega og að hægt sé að skipta yfir í annað meðferðarúrræði áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarnar er hætt.
- Sjúklingurinn skilur þörfina á að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.
- Sjúklingurinn hefur fengið leiðarvísi fyrir sjúkling.
- Sjúklingurinn hefur staðfest að hann skilji hættuna og nauðsynlegar varúðarráðstafanir í tengslum við notkun valpróats (eyðublað fyrir áhættuvitund).

Þessi skilyrði eiga einnig við um konur sem stunda ekki kynlíf nema lækinn sem ávísar lyfinu telji ótvírátt að engin hætta sé á þungun.

Stúlkur

- Læknar sem ávísar lyfinu verða að tryggja að foreldrar/umönnunaraðilar stúlkna skilji þörfina á að hafa samband við sérfræðilækni þegar stúlka sem notar valpróat fær fyrstu blæðingar.
- Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að tryggja að foreldrar/umönnunaraðilar stúlkna sem hafa fengið fyrstu blæðingar fái ítarlegar upplýsingar um hættuna á meðfæddum vansköpunum og taugabroskaröskunum, þ.m.t. vægi þessarar áhættu hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati í móðurkviði.
- Hjá sjúklingum sem hafa fengið fyrstu blæðingar þarf sérfræðilæknirinn sem ávísar lyfinu að endurmeta þörfina á meðferð með valpróati árlega og að íhuga önnur meðferðarúrræði. Ef valpróat er eina meðferðin sem hentar þarf að ræða þörfina á því að nota örugga getnaðarvörn og öll önnur skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun. Sérfræðilæknirinn skal reyna til hins ítrasta að skipta yfir í aðra meðferð hjá stúlkum áður en fullorðinsaldri er náð.

Þungunarpróf

Útiloka þarf þungun áður en meðferð er hafin með valpróati. Ekki má hefja meðferð með valpróati hjá konum sem geta orðið þungaðar nema neikvætt þungunarpróf (þungunarpróf á plasma) sem staðfest hefur verið af heilbrigðisstarfsmanni liggja fyrir, til að útiloka óæskilega notkun á meðgöngu.

Getnaðarvarnir

Ef konur sem geta orðið þungaðar fá ávísun á valpróat þurfa þær að nota örugga getnaðarvörn án hlés allan tímann sem meðferðin stendur með valpróati. Þessum sjúklingum þarf að veita ítarlegar upplýsingar um hvernig koma megi í veg fyrir þungun og skal vísa þeim til að fá ráðgjöf um getnaðarvarnir ef örugg getnaðarvörn er ekki notuð. Nota skal a.m.k. eina örugga getnaðarvörn (helst getnaðarvörn sem engin hætta er á að sjúklingur gleymi að nota, svo sem lykkju eða vefjalýf) eða tvær viðbótargetnaðarvarnir, þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn. Meta skal aðstæður í hverju tilfelli við val á getnaðarvörn og hafa sjúkling með í ráðum til að tryggja að sjúklingur leggi sitt af mörkum og fari að kröfum um að nota viðkomandi getnaðarvarnir. Þótt viðkomandi hafi ekki blæðingar er nauðsynlegt að fylgja öllum ráðleggingum um öruggar getnaðarvarnir.

Lyf sem innihalda estrógen

Notkun samhliða lyfjum sem innihalda estrógen, þ.m.t. hormónagetnaðarvörnum sem innihalda estrógen, getur hugsanlega dregið úr verkun valpróats (sjá kafla 4.5). Læknar sem ávísar lyfinu skulu hafa eftirlit með klínískri svörum (stjórn á flogum eða skapsveiflum) þegar gjöf lyfja sem innihalda estrógen er hafin eða henni er hætt.

Aftur á móti dregur valpróat ekki úr verkun hormónagetnaðarvarna.

Árlegt endurmat sérfræðilæknis á meðferðinni

Sérfræðilæknirinn ætti að endurmeta a.m.k. árlega hvort valpróat er hentugasta meðferðin fyrir sjúklinginn. Sérfræðilæknirinn skal ræða eyðublað fyrir áhættuvitund við upphaf meðferðar og við árlegt endurmat auk þess að ganga úr skugga um að sjúklingurinn hafi skilið efni þess.

Ef þungun er fyrirhuguð

Ef valpróat er notað við flogaveiki og konan fyrirhugar að verða þunguð þarf sérfræðilæknir með reynslu af meðferð við flogaveiki að meta meðferðina og íhuga önnur meðferðarúrræði. Reyna skal til hins ítrasta að skipta yfir í aðra viðeigandi meðferð áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarnar er hætt (sjá kafla 4.6). Ef ekki er hægt að skipta um meðferð skal konan fá frekari ráðgjöf varðandi áhættu fyrir ófætt barn í tengslum við valpróat til að gera henni kleift að taka upplýsta ákvörðun varðandi barneignir.

Ef valpróat er notað við geðhvarfasýki <og> <mígreni> og konan fyrirhugar að verða þunguð þarf að leita ráða hjá sérfræðilækni með reynslu af meðferð við geðhvarfasýki <og> <mígreni>, hætta meðferðinni og skipta yfir í aðra meðferð ef á þarf að halda áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarnar er hætt.

Ef þungun á sér stað

Ef kona sem notar valpróat verður þunguð verður að vísa henni tafarlaust til sérfræðilæknis til að endurmeta meðferðina með valpróati og athuga önnur meðferðarúrræði. Sjúklingum sem nota valpróat á meðgöngu og mökum þeirra skal vísa til sérfræðilæknis með reynslu af <vanskapanafraeði> {aðlagð viðkomandi heilbrigðiskerfi} til mats og ráðgjafar varðandi útsetningu á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Lyfjafræðingur þarf að tryggja að

- sjúklingakort fylgi hverri afgreiðslu valpróats og að sjúklingurinn skilji efni þess.
- sjúklingum sé ráðlagt að hætta ekki notkun lyfsins sem inniheldur valpróat og að hafa tafarlaust samband við sérfræðilækni ef þungun er fyrirhuguð eða ef grunur er um þungun.

Fræðsluefni

Til þess að auðvelda heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum að forðast útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu hefur markaðsleyfishafinn afhent fræðsluefni til að undirstrika varnaðarorð og veita leiðbeiningar um notkun valpróats hjá konum sem geta orðið þungaðar og nánari upplýsingar um áætlun til að koma í veg fyrir þungun. Afhenda skal öllum konum sem geta orðið þungaðar og nota valpróat leiðarvísi fyrir sjúkling og sjúklingakort.

Eyðublað fyrir áhættuvitund á að nota við upphaf meðferðar og við árlegt endurmat sérfræðilæknis á meðferð.

Notkun hjá karlkyns sjúklingum

Afturskyggn áhorfsrannsókn gefur til kynna aukna hættu á taugabroskaröskunum hjá börnum feðra sem fengu meðferð með valpróati á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað samanborið við börn feðra sem fengu meðferð með lamotrigíni eða levetírasetami (sjá kafla 4.6).

Sem varúðarráðstöfun skulu lækningar sem ávísa lyfinu upplýsa karlkyns sjúklinga um þessa hugsanlegu áhættu (sjá kafla 4.6) og ræða þörfina á að nota öruggar getnaðarvarnir, einnig fyrir kvenkyns maka, meðan á notkun valpróats stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt. Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð með valpróati stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal endurmeta reglulega karlkyns sjúklinga sem fá meðferð með valpróati til að meta hvort valpróat er enn hentugasta meðferðin fyrir sjúklinginn. Ef karlkyns sjúklingar fyrirhuga að geta barn skal íhuga önnur hentug meðferðarúrræði og ræða þau við þá. Meta skal hvert tilvik fyrir sig. Mælt er með að leita ráða hjá sérfræðilækni með reynslu af meðferð <flogaveiki> <geðhvarfasýki> <eða><mígrenis> eftir því sem við á.

Fræðsluefni er aðgengilegt fyrir heilbrigðisstarfsmenn og karlkyns sjúklinga. Afhenda skal karlkyns sjúklingum sem nota valpróat leiðbeiningabækling fyrir sjúklinga.

[...]

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga og konur sem geta orðið þungaðar

[...]

Vanskapanir og áhrif á þroska eftir útsetningu í móðurkviði

Áhætta á útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu

Hjá konum hefur oft verið sýnt fram á tengsl bæði einlyfjameðferðar með valpróati og fjölyfjameðferðar með valpróati og öðrum flogaveikilyfjum við óeðlilega útkomu meðgöngu. Fyrirliggjandi gögn sýna aukna hættu á verulegum meðfæddum vansköpunum og taugabroskaröskunum bæði við einlyfjameðferð og fjölyfjameðferð með valpróati, samanborið við þýði sem ekki hefur verið útsett fyrir valpróati.

Í ljós hefur komið að valpróat berst yfir fylgju bæðu hjá dýrum og mönnum (sjá kafla 5.2).

Hjá dýrum: Sýnt hefur verið fram á vanskapani áhrif hjá músunum, rottum og kanínum (sjá kafla 5.3).

Meðfæddar vanskapanir eftir útsetningu í móðurkviði

[...]

Taugabroskaraskanir eftir útsetningu í móðurkviði

[...]

Ef kona fyrirhugar þungun

[...]

Meðganga

[...]

Áhætta hjá nýburum

[...]

Karlar og hugsanleg hættu á taugabroskaröskunum hjá börnum feðra sem fengu valpróat á síðustu þremur mánuðum fyrir getnað

Afturskyggj áhorfsrannsókn sem framkvæmd var í þremur af Norðurlöndunum gefur til kynna aukna hættu á taugabroskaröskunum hjá börnum (frá 0 til 11 ára) karla sem fengu meðferð með valpróati á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað samanborið við börn karla sem fengu einlyfjameðferð með lamotriginu eða levetírasetami og var samanlagt leiðrétt hættuhlutfall 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Leiðrétt uppsöfnuð áhætta á taugabroskaröskunum var á bilinu 4,0% til 5,6% hjá hópnum sem fékk valpróat samanborið við 2,3% til 3,2% hjá blandaða hópnum sem fékk lamotrigin/levetírasetam. Rannsóknin var ekki nógu yfirgripsmikil til að hægt væri að rannsaka samhengi við tiltekna undirgerðir taugabroskaraskana og takmarkanir á rannsókninni voru m.a. mögulega truflandi þættir vegna ábendingar og mismunandi eftirfylgnitíma hjá útsettum hópum. Meðallengd eftirfylgni hjá börnum í hópnum sem fékk valpróat var á bilinu 5,0 til 9,2 ár samanborið við 4,8 til 6,6 ár hjá börnum í hópnum sem fékk lamotrigin/levetírasetam. Á heildina litið er mögulegt að hættan á taugabroskaröskunum sé aukin hjá börnum feðra sem fá meðferð með valpróati á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað en orsakasamhengi við valpróat er ekki staðfest. Að auki var áhættan á taugabroskaröskunum hjá börnum karla sem hættu notkun valpróats lengur en í þrjá mánuði fyrir getnað (þ.e. eftir nýja sæðismyndun án útsetningar fyrir valpróati) ekki metin í rannsókninni.

Sem varúðarráðstöfun skulu lækningar sem ávísa lyfinu upplýsa karlkyns sjúklinga um þessa hugsanlegu áhættu og ræða þörfina á að nota öruggar getnaðarvarnir, einnig fyrir kvenkyns maka, meðan á notkun valpróats stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4). Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð með valpróati stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal endurmeta reglulega karlkyns sjúklinga sem fá meðferð með valpróati til að meta hvort valpróat er enn hentugasta meðferðin fyrir sjúklinginn. Ef karlkyns sjúklingar fyrirhuga að geta barn skal ihuga önnur hentug meðferðarúrræði og

ræða þau við þá. Meta skal hvert tilvik fyrir sig. Mælt er með að leita ráða hjá sérfræðilækni með reynslu af meðferð <flogaveiki> <geðhvarfasýki> <mígrenis> eftir því sem við á.

Brjóstagjöf

[...]

Frjósemi

[...]

Fylgiseðill

[...]

2. Áður en byrjað er að nota X

[...]

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Mikilvægar ráðleggingar fyrir konur

Geðhvarfasýki <og> <mígreni>

- Ef um er að ræða geðhvarfasýki <og> <mígreni> má ekki nota <Sérheiti> á meðgöngu. Ef um er að ræða geðhvarfasýki <og> <mígreni> og þú ert kona sem getur orðið þunguð máttu ekki nota <Sérheiti> nema þú notir örugga getnaðarvörn allan tímann sem meðferðin stendur með <Sérheiti>. Ekki hætta að nota <Sérheiti> eða getnaðarvörn þar til þú hefur rætt við lækinn. Læknirinn mun veita þér frekari ráðleggingar.

Flogaveiki

- Ef um er að ræða flogaveiki máttu ekki nota <Sérheiti> á meðgöngu nema ekkert annað virki fyrir þig.
- Ef um er að ræða flogaveiki og þú ert kona sem getur orðið þunguð máttu ekki nota <Sérheiti> nema þú notir örugga getnaðarvörn allan tímann sem meðferðin stendur með <Sérheiti>. Ekki hætta að nota <Sérheiti> eða getnaðarvörn þar til þú hefur rætt við lækinn. Læknirinn mun veita þér frekari ráðleggingar.

Áhætta tengd töku valpróats á meðgöngu (burtséð frá sjúkdómnum sem það er notað við)

- Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú fyrirhugar barneignir eða ert þunguð.
- Áhætta fylgir töku valpróats á meðgöngu. Áhættan er aukin með stærri skömmtum en einhver áhætta fylgir öllum skömmtum, þ.m.t. þegar valpróat er notað ásamt öðrum flogaveikilyfjum.
- Það getur valdið alvarlegum fæðingargöllum og haft áhrif á líkamlegan og andlegan þroska barnsins eftir fæðingu.
- Þeir fæðingargallar sem oftast er tilkynnt um eru m.a. klofinn hryggur (þar sem hryggjarbeinin hafa ekki þroskast eðlilega), vanskapanir í andliti og höfuðkúpu, vanskapanir í hjarta, nýrum, þvagrás og kynfærum, gallar á útlimum og margar tengdar vanskapanir sem hafa áhrif á ýmis líffæri og líkamshluta. Fæðingargallar geta valdið fötlun sem getur reynt veruleg.
- Tilkynnt hefur verið um vandamál tengd heyrn eða heyrnarleysi hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati á meðgöngu.
- Tilkynnt hefur verið um vanskapanir í augum hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati á meðgöngu og eru einnig með aðrar meðfæddar vanskapanir. Þessar vanskapanir í augum geta haft áhrif á sjónina.
- Ef þú tekur valpróat á meðgöngu er meiri hættu á því að þú eignist barn með fæðingargalla sem krefjast læknismeðferðar en aðrar konur. Þar sem valpróat hefur verið í notkun í mörg ár er vitað að u.þ.b. 11 ungbörn af 100 fæðast með fæðingargalla hjá konum sem taka valpróat. Til samanburðar gerist þetta hjá 2-3 af hverjum 100 ungbörnum fæddum af konum sem eru ekki með flogaveiki
- Talið er að vandamál tengd þroska á fyrstu árum geti komið fram hjá allt að 30-40% barna á forskólaaldri, fæddum af mæðrum sem tóku valpróat á meðgöngu. Þessi börn geta verið seinni til gangs og máls, haft minni vitsmunalega hæfni en önnur börn og átt í erfiðleikum með tungumálið og minni.
- Raskanir á einhverfurófi hafa oftast greinst hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati á meðgöngu og einhver gögn liggja fyrir sem gefa til kynna að börn sem eru útsett fyrir valpróati á meðgöngu séu í aukinni hættu á ofvirkni með athyglisbresti (ADHD).

- Áður en lækningin ávísar lyfinu útskýrir hann hvað gæti komið fyrir barnið ef þú verður þunguð meðan þú tekur valpróat. Ef þú ákveður seinna að þú viljir eignast barn máttu ekki hætta að nota lyfið eða getnaðarvörn fyrr en þú hefur rætt það við lækningu.
- Sumar getnaðarvarnartöflur (getnaðarvarnartöflur sem innihalda estrógen) geta lækkað gildi valpróats í blóðinu. Ræddu endilega við lækningu um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.
- Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili stúlku sem fær meðferð með valpróati skaltu hafa samband við lækningu þegar barnið sem notar valpróat fær fyrstu blæðingar.
- Spurðu lækningu hvort rétt sé að taka fólínsýru meðan þú reynir að verða þunguð. Fólínsýra getur dregið úr hættu á klofnum hrygg og fósturláti snemma á meðgöngunni sem er almennt til staðar á meðgöngu. Hins vegar er ólíklegt að hún dragi úr hættu á fæðingargöllum í tengslum við notkun valpróats.

Veldu og lestu þær upplýsingar hér að neðan sem eiga við um þínar aðstæður:

- **ÉG ER AÐ HEFJA MEÐFERÐ MEÐ <SÉRHEITI>**
- **ÉG TEK <SÉRHEITI> OG FYRIRHUGA EKKI BARNEIGNIR**
- **ÉG TEK <SÉRHEITI> OG FYRIRHUGA BARNEIGNIR**
- **ÉG ER ÞUNGUÐ OG ÉG TEK <SÉRHEITI>**

ÉG ER AÐ HEFJA MEÐFERÐ MEÐ <Sérheiti>

Ef þetta er í fyrsta skipti sem þér er ávísað <Sérheiti> hefur lækningin útskýrt fyrir þér áhættuna fyrir ófætt barn ef þú verður þunguð. Þegar þú getur eignast barn þarftu að gæta þess að nota örugga getnaðarvörn án hlés allan tímann sem meðferðin stendur með <Sérheiti>. Ræddu við lækningu eða heilsugæslu ef þú þarft á ráðleggingum að halda varðandi getnaðarvarnir.

Lykilþættir:

- Útiloka þarf þungun áður en meðferð er hafin með <Sérheiti> og lækningin þarf að staðfesta niðurstöður þungunarprófs.
- Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn allan tímann sem meðferðin stendur með <Sérheiti>.
- Þú þarft að ræða við lækningu um viðeigandi getnaðarvarnir. Lækningin veitir þér upplýsingar um hvernig koma megi í veg fyrir þungun og vísar þér hugsanlega til sérfræðilæknis til að fá ráðleggingar um getnaðarvarnir.
- Þú verður að hitta sérfræðilækni með reynslu af meðferð geðhvarfasýki eða flogaveiki <eða> <mígrenis> reglulega (a.m.k. árlega). Þegar þú hittir lækningu gengur hann úr skugga um að þér sé kunnugt um og að þú hafir skilið áhættu og ráðleggingar varðandi notkun valpróats á meðgöngu.
- Láttu lækningu vita ef þú fyrirhugar barneignir.
- Láttu lækningu vita tafarlaust ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð.

ÉG TEK <Sérheiti> OG FYRIRHUGA EKKI BARNEIGNIR

Ef þú heldur áfram meðferð með <Sérheiti> en þú fyrirhugar ekki barneignir skaltu passa að nota örugga getnaðarvörn án hlés allan tímann sem meðferðin stendur með <Sérheiti>. Ræddu við lækningu eða heilsugæslu ef þú þarft á ráðleggingum að halda varðandi getnaðarvarnir.

Lykilþættir:

- Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn allan tímann sem meðferðin stendur með <Sérheiti>.
- Þú þarft að ræða við lækningu um getnaðarvarnir. Lækningin veitir þér upplýsingar um hvernig koma megi í veg fyrir þungun og vísar þér hugsanlega til sérfræðilæknis til að fá ráðleggingar um getnaðarvarnir.
- Þú verður að hitta sérfræðilækni með reynslu af meðferð geðhvarfasýki eða flogaveiki <eða> <mígrenis> reglulega (a.m.k. árlega). Þegar þú hittir lækningu gengur hann úr skugga um að þér sé kunnugt um og að þú hafir skilið áhættu og ráðleggingar varðandi notkun valpróats á meðgöngu.
- Láttu lækningu vita ef þú fyrirhugar barneignir.
- Láttu lækningu vita tafarlaust ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú sért þunguð.

ÉG TEK <Sérheiti> OG FYRIRHUGA BARNEIGNIR

Ef þú fyrirhugar þungun skaltu byrja á því að bóka tíma hjá lækningu.

Ekki hætta að nota <Sérheiti> eða getnaðarvörn þar til þú hefur rætt við lækningu. Lækningin mun veita þér frekari ráðleggingar.

Börn mæðra sem hafa fengið valpróat eru í alvarlegri hættu á fæðingargöllum og kvillum tengdum þroska sem geta valdið alvarlegri fötlun. Lækningin mun vísa þér til sérfræðilæknis með reynslu af meðferð geðhvarfasýki <mígrenis> eða flogaveiki, svo hægt sé að leggja mat snemma á önnur

meðferðarúrræði. Sérfræðilæknirinn getur hagað ýmsum þáttum þannig að meðgangangangi eins vel fyrir sig og hægt er og dregið eins mikið og hægt er úr áhættu fyrir þig og ófædda barnið.

Sérfræðilæknirinn ákveður hugsanlega að breyta skammtinum af <Sérheiti>, skipta yfir í annað lyf eða hætta meðferð með <Sérheiti> löngu áður en þú verður þunguð. Þetta er til þess að tryggja að sjúkdómurinn haldist stöðugur.

Spurðu lækinn hvort rétt sé að taka fólínsýru meðan þú reynir að verða þunguð. Fólínsýra getur dregið úr hættu á klofnum hrygg og fósturláti snemma á meðgöngunni, sem er almennt til staðar á meðgöngu. Hins vegar er ólíklegt að hún dragi úr hættu á fæðingargöllum í tengslum við notkun valpróats.

Lykilþættir:

- Ekki hætta að nota <Sérheiti> nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.
- Ekki hætta að nota getnaðarvörn þar til þú hefur rætt við lækinn og þið hafið komist að samkomulagi um áætlun til að tryggja að stjórn sé náð á sjúkdómnum og að áhættan sem stafar að þér og barninu sé í lágmarki.
- Byrjaðu á því að bóka tíma hjá læknum. Þegar þú hittir lækinn gengur hann úr skugga um að þér sé kunnugt um og að þú hafir skilið áhættu og ráðleggingar varðandi notkun valpróats á meðgöngu.
- Læknirinn prófar að skipta yfir í annað lyf eða hætta meðferðinni með <Sérheiti> löngu áður en þú verður þunguð.
- Bókaðu tafarlaust tíma hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð.

ÉG ER ÞUNGUÐ OG ÉG TEK <SÉRHEITI>

Ekki hætta að taka <Sérheiti> nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það þar sem sjúkdómurinn getur versnað. Bókaðu tafarlaust tíma hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð. Læknirinn mun veita þér frekari ráðleggingar.

Börn mæðra sem hafa fengið valpróat eru í alvarlegri hættu á fæðingargöllum og kvillum tengdum þroska sem geta valdið alvarlegri fötlun.

Þér verður vísað til sérfræðilæknis með reynslu af meðferð geðhvarfasýki eða flogaveiki, svo hægt sé að leggja mat á önnur meðferðarúrræði.

Í undantekningartilfellum þegar <Sérheiti> er eina meðferðarúrræðið á meðgöngu verður fylgst náið með þér, bæði svo hægt sé að meðhöndla undirliggjandi kvilla og til að hafa eftirlit með þroska ófædds barns. Þú og maki þinn fáið hugsanlega ráðgjöf og stuðning í tengslum við útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu.

Spurðu lækinn hvort rétt sé að taka fólínsýru meðan þú reynir að verða þunguð. Fólínsýra getur dregið úr hættu á klofnum hrygg og fósturláti snemma á meðgöngunni sem er almennt til staðar á meðgöngu. Hins vegar er ólíklegt að hún dragi úr hættu á fæðingargöllum í tengslum við notkun valpróats.

Lykilþættir:

- Bókaðu tafarlaust tíma hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð.
- Ekki hætta að nota <Sérheiti> nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.
- Gakktu úr skugga um að þér sé vísað til sérfræðilæknis með reynslu af meðferð flogaveiki eða geðhvarfasýki <eða > mígrenis> til meta þörf á öðrum meðferðarúrræðum.
- Þú þarft að fá ítarlega ráðgjöf um áhættu í tengslum við <Sérheiti> á meðgöngu, þ.m.t. vansköpunarvaldandi áhrif (fæðingargalla) og raskanir á líkamlegum og andlegum þroska hjá börnum.
- Gakktu úr skugga um að þér sé vísað til sérfræðilæknis til að hafa eftirlit með ófæddu barni svo hægt sé að greina hugsanlegar vanskapanir.

[Setninguna hér að neðan skal aðlaga kröfum í viðkomandi landi]

Lestu leiðarvísi fyrir sjúklinga sem þú færð hjá læknum. Læknirinn mun ræða eyðublað fyrir áhættuvitund við þig og biðja þig um að undirrita það og geyma. Þú færð einnig sjúklingakort hjá lyfjafræðingi til að minna þig á áhættu í tengslum við notkun valpróats á meðgöngu.

<Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá <læknum> <eða> <lyfjafræðingi> áður en lyfið er notað.>

Mikilvægar ráðleggingar fyrir karlkyns sjúklinga

Hugsanleg áhætta í tengslum við töku valpróats á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað

Rannsókn gefur til kynna hugsanlega hættu á röskunum á hreyfibroska og andlegum þroska (vandamál tengd þroska snemma í æsku) hjá börnum feðra sem fá valpróat á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað. Í rannsókninni voru u.þ.b. 5 börn með slíkar raskanir af 100 börnum feðra sem fengu valpróat en til samanburðar voru u.þ.b. 3 börn með slíkar raskanir af 100 börnum feðra sem fengu lamotrígín eða levetírasetam (önnur lyf sem nota má til að meðhöndla sjúkdóminn). Áhættan fyrir börn feðra sem hættu meðferð með valpróati þremur mánuðum áður en getnaður fór fram eða fyrr er ekki þekkt (þrjú mánuðir eru sá tími sem þarf til að mynda nýjar sáðfrumur). Rannsóknin er takmörkunum háð og því er ekki ljóst hvort sú aukna áhætta sem rannsóknin gefur til kynna á röskunum á hreyfibroska og andlegum þroska er af völdum valpróats. Rannsóknin var ekki nógu viðamikil til að sýna hvaða tilteknu raskanir á hreyfibroska og andlegum þroska börn eiga á hættu að fá.

Sem varúðarráðstöfun mun lækinn ræða eftirfarandi atriði við þig:

- **Hugsanlega áhættu hjá börnum feðra sem fengu meðferð með valpróati**
- **Þörfina á að nota örugga getnaðarvörn fyrir þig og kvenkyns maka meðan á meðferð stendur og í þrjú mánuði eftir að meðferð lýkur**
- **Nauðsyn þess að fá ráðgjöf hjá læknum ef þungun er fyrirhuguð og áður en notkun getnaðarvarna er hætt**
- **Möguleika á að nota aðrar meðferðir til að meðhöndla sjúkdóminn, byggt á þínum aðstæðum**

Ekki skal gefa sæði meðan á notkun valpróats stendur og í a.m.k. þrjú mánuði eftir að henni lýkur.

Ræddu við lækinn ef þú fyrirhugar barneignir.

Ef kvenkyns maki þinn verður þunguður og þú hefur notað valpróat á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað og spurningar vakna skaltu hafa samband við lækinn. Ekki hætta meðferðinni nema ræða við lækinn. Ef meðferðinni er hætt geta einkennin versnað.

Fáðu reglulega tíma hjá læknum sem ávísar lyfinu. Þegar þú hittir lækinn mun hann ræða við þig um varúðarráðstafanir í tengslum við notkun valpróats og þann möguleika að nota aðrar meðferðir til að meðhöndla sjúkdóminn, byggt á þínum aðstæðum.

Lestu leiðbeiningabækling fyrir sjúklinga sem þú færð hjá læknum. Þú færð einnig sjúklingakort frá lyfjafræðingi til að minna þig á hugsanlega áhættu í tengslum við valpróat.

3. Hvernig nota á <Sérheiti>

[...]

Stúlkur og konur sem geta orðið þunguðar

Meðferð með <Sérheiti> skal hafin og gefin undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af meðferð <flogaveiki> <eða> <geðhvarfasýki> <eða> <mígrenis>.

Karlkyns sjúklingar

Mælt er með að meðferð með <Sérheiti> sé hafin og gefin undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af meðferð flogaveiki <eða> geðhvarfasýki <eða> migrenis> - sjá kafla 2, Mikilvægar ráðleggingar fyrir karlkyns sjúklinga

Viðauki III

Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Forsendur fyrir markaðsleyfunum fyrir lyf sem innihalda valpróat og tengd efni

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<p>Markaðsleyfishafar lyfja sem innihalda efni skyld valpróati skulu framkvæma nýja PASS rannsókn án inngrips til að geta lagt fram niðurstöður viðbótargreininga sem krafist var við mat á niðurstöðum rannsóknar EUPAS34201, til þess að rannsaka frekar tengslin á milli útsetningar föður fyrir valpróati og hættu á meðfæddum frávikum og taugaþroskaröskunum (þ.m.t. einhverfu) hjá afkvæmum.</p> <p>Leggja skal fram rannsóknaráætlun til PRAC í samræmi við grein 107n (1) tilskipunar 2001/83/EB:</p> <p>Leggja skal fram lokaskýrslu rannsóknar til PRAC:</p>	<p>Innan 6 mánaða frá niðurstöðu CMDh / ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.</p> <p>Innan 1 árs frá samþykkt rannsóknaráætlunar.</p>
<p>Markaðsleyfishafar lyfja sem innihalda efni skyld valpróati skulu útbúa og leggja fram fræðsluefni í samræmi við samþykkt meginatriði. Með fræðsluefninu skal tryggja að læknar sem ávísa lyfinu og sjúklingar skilji hugsanlega áhættu í tengslum við útsetningu föður fyrir valpróati.</p> <p>Leggja skal það fram til lögbærra landsyfirvalda:</p>	<p>Innan 3 mánaða frá niðurstöðu CMDh / ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.</p>
<p>Allir markaðsleyfishafar skulu uppfæra áætlun um áhættustjórnun og leggja fram til lögbærra landsyfirvalda með viðeigandi ferli.</p> <p>Eftirfarandi skal koma fram í áætlun um áhættustjórnun:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taugaþroskaraskanir sem mikilvæg hugsanleg áhætta hjá börnum feðra sem fá meðferð með valpróati fyrir getnað - Upplýsingar um að PASS rannsókn af flokki 1 sé lokið hjá feðrum - Ný rannsókn af flokki 1 er gerð til þess að rannsaka frekar tengslin á milli útsetningar föður fyrir valpróati og hættu á meðfæddum frávikum og taugaþroskaröskunum (þ.m.t. einhverfu) hjá afkvæmum. - Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu í tengslum við notkun valpróats hjá karlkyns sjúklingum: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leiðbeiningabæklingur fyrir sjúklinga ætlaður karlkyns sjúklingum ○ Uppfærð meginútgáfa leiðbeininga fyrir heilbrigðisstarfsmenn ○ Uppfærð meginútgáfa sjúklingakorts 	<p>Innan 3 mánaða frá niðurstöðu CMDh / ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.</p>

Viðauki IV

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur, janúar 2024
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11/03/2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	09/05/2024