

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas**

## Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato, neintervencinio įpareigotojo poregistracinio saugumo tyrimo (PST) galutinės ataskaitos vertinimo ataskaitą ir PST galutinę ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Įvertinęs poregistracinio saugumo tyrimo (PST), kurį vaistinio (-ų) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra valproato, registruotojai Europos Sąjungoje (ES) turėjo atlikti remiantis 2018 m. užbaigta referentine procedūra pagal 31 straipsnį, galutinės ataskaitos rezultatus bei ikiklinikinius duomenis, iki šiol gautus mokslinės literatūros duomenis, išorės suinteresuotųjų šalių (įskaitant pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų organizacijų atstovus) ir klinikinių ekspertų, dalyvavusių neurologijos mokslinės patariamiosios grupės (MPG) veikloje, nuomonę, kaip sutarta 2024 m. sausio 8-11 d. vykusiame plenariniame posėdyje, *PRAC* nusprendė, kad:

Danijos (DK), Švedijos (SE) ir Norvegijos (NO) duomenų bazių pagrindu atlikto populiacija paremto, retrospektyvinio, kohortų tyrimo, kurio tikslas buvo įvertinti valproato ekspozicijos tėvo organizme poveikį vaikų nervų sistemos raidos sutrikimų (NSRS), įskaitant autizmo spektro sutrikimus (ASS), bei įgimtų formavimosi ydų rizikai, rezultatai parodė, kad vaikams, kurių tėvai vartojo valproato, palyginti su vaikais, kurių tėvai vartojo lamotrigino ar levetiracetamo, padidėjo NSRS, įskaitant ASS, rizika, tačiau įgimtų formavimosi ydų atsiradimo rizika nesiskyrė. Vertinant NO, SE ir DK duomenis, buvo pastebėta NSRS (įskaitant ASS) pasireiškimo rizikos padidėjimo tendencija, nors trijose atskirose šalyse padidėjimas nebuvo reikšmingas; apibendrinti šių trijų šalių duomenys rodė ribinę statistiškai reikšmingai padidėjusią riziką. Vis dėlto, atsižvelgiant į tyrimo apribojimus, įskaitant galimą indikacijų įtaką ir stebėjimo laiko skirtumus tarp ekspozicijos grupių, taip pat į (ribotą) informaciją iš kitų šaltinių ir išorės suinteresuotųjų šalių bei klinikinių ekspertų nuomonę, *PRAC* šią riziką įvertino kaip galimą (t. y. priežastinis ryšys nenustatytas).

Atsižvelgdama į NSRS (įskaitant ASS) sunkumą ir visą gyvenimą trunkantį poveikį vaikams ir šeimoms, *PRAC* taip pat padarė išvadą, kad tyrimo rezultatai, įskaitant jų trūkumus, turi būti pateikti pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams (SPS), ir patvirtino, kad šiuo metu turimų duomenų pakanka pagrįsti rizikai proporcingų atsargumo priemonių taikymą; taip pat buvo atsižvelgta į patvirtintą ir didesnę riziką vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato. Klinikinių ekspertų ir suinteresuotųjų šalių nuomonė taip pat patvirtino *PRAC* išvadą dėl nurodymo registruotojams išanalizuoti šios galimos rizikos neapibrėžtumą atliekant (naujas) papildomas analizes (įskaitant pogrupių analizes ir stratifikaciją), kaip dalį naujo 1-osios kategorijos PST su atitinkamais etapais.

Atsižvelgdamas į visą pirmiau pateiktą informaciją dėl pacientų vyrų, *PRAC* rekomendavo **atnaujinti informacinius dokumentus** vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra valproato, įtraukiant toliau nurodytą informaciją.

- Rekomenduojama, kad gydymą valproatu pradėtų ir prižiūrėtų specialistas, turintis epilepsijos <arba> bipolinio sutrikimo <arba migrenos> gydymo patirties. Specialistai paprastai geriausiai žino skyrimo sąlygas ir geriausiai gali (iš naujo) įvertinti poreikį pradėti ar tęsti gydymą valproatu arba būtinybę pakeisti gydymą kitu vaistu, jei vyras nori susilaukti vaiko.
- Būtina, kad specialistas reguliariai peržiūrėtų gydymą ir įvertintų, ar valproatas (vis dar) yra tinkamiausias vaistinis preparatas, bei primintų pacientui vyrui apie galimą NSRS (įskaitant ASS) riziką, kai valproatas vartojamas apvaisinimo metu, ir pasikalbėtų apie tai, ar pacientas vyras nori susilaukti vaiko. Dėl tokių peržiūrų poreikio ir dažnumo gali nuspręsti pacientas ir SPS, atsižvelgdami į paciento poreikius ir individualias aplinkybes.
- Informacija apie galimą NSRS riziką valproatą apvaisinimo metu arba likus nedaug laiko iki jo vartojusių tėvų vaikams, įskaitant rekomendaciją vaistą skiriantiems gydytojams informuoti pacientus apie galimą riziką, aptarti poreikį apsvarstyti veiksmingos kontracepcijos naudojimą

valproatą vartojantiems pacientams vyrams (ir jų partnerėms moterims), patarti pacientams vyrams pasikonsultuoti su gydytoju specialistu, kai jie planuoja susilaukti vaiko ir prieš nutraukiant kontracepciją, bei apsvaistyti gydymo alternatyvų galimybę, jei valproatą vartojantys pacientai vyrai planuoja susilaukti vaiko. Pacientams vyrams taip pat reikia patarti nebūti spermos donorais gydymo valproatu metu ir mažiausiai 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

- Sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir pacientams yra sukurta mokomoji medžiaga. Valproatą vartojantiems pacientams vyrams turi būti pateiktas paciento vadovas.

Be to, *PRAC* rekomenduoja toliau išvardytas **papildomas rizikos mažinimo priemones**:

- Atnaujinti esamą SPS vadovą, į jį įtraukiant specialų vyrams skirtą skyrių, kuriame SPS būtų informuojami apie galimą NSRS (įskaitant ASS) riziką vyrų, kurie vartojo valproato, vaikams ir patarimus, kuriuos reikėtų pateikti pacientams vyrams ir jų partnerėms. Komitetas susitarė dėl atnaujintos pagrindinės SPS vadovo versijos anglų kalba su specialiu skyriumi apie valproato vartojimą pacientams vyrams, papildant dabartinę versiją, kurioje daugiausia dėmesio skiriama mergaičių ir vaisingo amžiaus moterų nėštumo prevencijos programai.
- Atnaujinti valproato vartojančio paciento kortelę, įtraukiant informaciją apie galimą NSRS riziką vaikams, kurių tėvai vartojo valproato. Ši kortelė, pritvirtinta prie išorinės pakuotės, užtikrina informacijos išplatimą visiems pacientams kiekvieną kartą išduodant valproatą. Be to, ji padeda vaistininkams priminti pacientams apie su vaistiniu preparatu susijusią riziką, nereikalaujant patiems platinti medžiagos.
- Naujasis specialus pacientų vyrų vadovas, skirtas informuoti ir palengvinti diskusiją apie riziką. Kadangi į esamą paciento kortelę buvo galima įtraukti tik ribotą informaciją, *PRAC* nuomone, labai svarbu, kad pacientai būtų gerai informuoti apie galimą riziką vaikams, kai valproatas buvo vartojamas partnerės apvaisinimo metu arba likus nedaug laiko iki jo, ir jiems būtų patarta, kaip šią riziką sumažinti. Paciento vadove turėtų būti paaiškinti turimi duomenys, neaiškumai dėl rizikos ir išsamiai išdėstytos aplinkybės, susijusios su valproato vartojimu pacientams vyrams. Kadangi šioje vyrams skirtoje pacientų mokomojoje medžiagoje (MM) pateikiamos pagrindinės žinutės skiriasi nuo pagrindinių žinučių, pateikiamų moterims skirtoje medžiagoje, *PRAC* mano, kad būtina parengti atskirą vadovą pacientams vyrams.

*PRAC* rekomendavo išplatinti **tiesioginę komunikaciją su sveikatos priežiūros specialistais (TKSSPS)**, skirtą informuoti SPS apie galimą su valproato vartojimu susijusią riziką pacientams vyrams, būtinybę informuoti dabartinius valproato vartotojus vyrus apie galimą riziką ir būtinybę apsvaistyti gydymo peržiūrą šiems pacientams vyrams, taip pat apie siūlomas rekomendacijas ir vaistinių preparatų informacinių dokumentų atnaujinimus.

Per 3 mėnesius nuo procedūros EMEA-H-N-PSR-J-0043 užbaigimo visi registruotojai turi pateikti atnaujintą RVP, kuriame turi būti nurodyta, kad buvo užbaigtas ekspozicijos tėvo organizme PST ir tinkamai pateikti šio tyrimo rezultatai bei visos įprastinės ir papildomos rizikos mažinimo priemonės (RMP), suderintos su *PRAC* pagal šią procedūrą. Į dokumentą taip pat turėtų būti įtrauktas naujas 1-osios kategorijos PST, kaip rekomenduota pirmiau.

### **Tolesni registruotojų veiksmai**

- Registruotojai primygtinai raginami paskelbti šio PST rezultatus moksliniame žurnale: dalijimasis tyrimo rezultatais būtų naudingas ir svarbus būsimiems tyrimams.
- Kalbant apie papildomas analizes, tyrimo protokolas turi būti pateiktas *PRAC* peržiūrėti ir patvirtinti per 6 mėnesius nuo šios procedūros užbaigimo. Papildoma analizė turėtų būti atliekama kaip dalis naujo 1-osios kategorijos PST, sprendžiant *PRAC* vertinimo ataskaitoje išvardytus klausimus.

### **Tolesni nacionalinių kompetentingų institucijų (NKI) veiksmai:**

Siekdama didinti informuotumą klinikinėje praktikoje, NKI galėtų apsvarstyti galimybę taikyti papildomas priemones (įskaitant atitinkamus žurnalus) ir adaptuotas nacionalinio lygmens iniciatyvas, kuriomis būtų skatinama skleisti informaciją apie galimą NSRS riziką valproatu gydomų tėvų vaikams ir pateikti patarimus sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato, tyrimo rezultatų ir PST galutine ataskaita, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad minėto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pirmiau nurodyti pasiūlyti pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, susijusių su šio PST galutine ataskaita, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)  
informacinių dokumentų pakeitimai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius**  
(naujas tekstas **pabrauktas ir parvškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Toliau nurodytus pakeitimus rekomenduojama įtraukti į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos valproato, informacinių dokumentų PCS 4.2, 4.4 ir 4.6 skyrius bei pakuotės lapelio 2 ir 3 skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir parvškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~):

## **Preparato charakteristikų santrauka**

[...]

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

[...]

#### Moteriškos lyties vaikai ir vaisingos moterys

Gydymą <Sugalvotas pavadinimas> turi pradėti ir stebėti specialistas, turintis epilepsijos <arba> bipolinio sutrikimo <arba migrenos> gydymo patirties. Moteriškos lyties vaikai ir vaisingos moterys valproatą gali vartoti tik tuo atveju, jei kitoks gydymas yra neveiksmingas ar netoleruojamas.

Valproatas skiriamas ir išduodamas vadovaujantis valproato nėštumo prevencijos programa (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Reguliarių gydymo peržiūrų metu būtina atidžiai įvertinti naudą ir riziką.

Valproatą geriausia skirti monoterapijai ir mažiausią veiksmingą dozę bei, jei įmanoma, pailginto atpalaidavimo forma. Paros dozė turi būti padalyta į bent dvi vienkartinės dozes (žr. 4.6 skyrių).

#### Vyrai

**Rekomenduojama, kad gydymą <Sugalvotas pavadinimas> pradėtų ir prižiūrėtų specialistas, turintis epilepsijos <arba> bipolinio sutrikimo <arba migrenos> gydymo patirties (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).**

#### Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas

[...]

#### Vartojimo metodas

[...]

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### **Nėštumo prevencijos programa**

Valproatas yra labai teratogeniškas ir vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato, yra didelė įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos raidos sutrikimų pasireiškimo rizika (žr. 4.6 skyrių).

<Sugalvotas pavadinimas> draudžiama vartoti toliau išvardytais atvejais:

#### Epilepsijos gydymas

- nėštumo metu, nebent nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius)
- vaisingoms moterims, nebent laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius)

#### Bipolinio sutrikimo gydymas <ir migrenos priepuolių profilaktika>

- nėštumo metu (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius)
- vaisingoms moterims, nebent laikomasi nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius)

### Nėštumo prevencijos programos sąlygos

Vaistinį preparatą skiriantis specialistas turi užtikrinti, kad:

- kiekvienu atveju būtų įvertintos individualios aplinkybės, į diskusiją įtraukiant pacientę, kad būtų užtikrintas jos išitraukimas į gydymo procesą, aptartos gydymo galimybės ir užtikrinta, jog pacientė supranta riziką ir priemones, kurių reikia imtis rizikai sumažinti;
- visoms pacientėms moterims būtų įvertinta pastojimo galimybė;
- pacientė suprato ir pripažino įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos raidos sutrikimų pasireiškimo riziką, įskaitant rizikos dydį vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproatą;
- pacientė suprato būtinybę atlikti nėštumo testą prieš gydymo pradžią ir pagal poreikį jo metu;
- pacientė buvo konsultuota dėl kontracepcijos ir gali laikytis veiksmingos kontracepcijos reikalavimų (daugiau informacijos pateikiama šio apibraukto išpėjimo poskyryje apie kontracepciją) be pertraukų visu gydymo valproatu laikotarpiu;
- pacientė suprato būtinybę, kad gydymą reguliariai (ne rečiau kaip kasmet) iš naujo įvertintų gydytojas, turintis epilepsijos, bipolinio sutrikimo <ar migrenos> gydymo patirties;
- pacientė suprato, kad suplanavus pastoti, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją, kad tai būtų laiku (prieš pastojimą ir kontracepcijos nutraukimą) aptarta ir būtų pakeistas gydymas;
- pacientė suprato, kad pastojus būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją;
- pacientė gavo paciento vadovą;
- pacientė pripažino, kad ji suprato su valproato vartojimu susijusius pavojus ir būtinas atsargumo priemones (Kasmetinė rizikos pripažinimo forma).

Šios sąlygos yra taikomos ir moterims, kurios esamuju laikotarpiu nėra lytiškai aktyvios, nebent vaistinį preparatą skiriantis specialistas mano, kad yra papildomų priežasčių, rodančių, kad pacientė negali pastoti.

### Moteriškos lyties vaikai

- Vaistinį preparatą skiriantis specialistas turi užtikrinti, kad moteriškos lyties vaiko tėvai ar globėjai suprato, kad būtina nedelsiant kreiptis į specialistą, kai valproato vartojančiam moteriškos lyties vaikui prasideda pirmosios mėnesinės.
- Vaistinį preparatą skiriantis specialistas turi užtikrinti, kad moteriškos lyties vaiko, kuriai prasidėjo pirmosios mėnesinės, tėvai ar globėjai gavo išsamios informacijos apie įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos raidos sutrikimų pasireiškimo riziką, įskaitant rizikos dydį vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproatą.
- Po to, kai pacientei prasideda pirmosios mėnesinės, vaistinį preparatą skiriantis specialistas turi kasmet įvertinti gydymo valproatu poreikį ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Jei valproato vartojimas yra vienintelis tinkamas gydymas, su paciente būtina aptarti veiksmingo kontracepcijos metodo naudojimo būtinybę ir visas kitas nėštumo prevencijos programos sąlygas. Specialistas turi dėti visas įmanomas pastangas, kad moteriškos lyties vaikui būtų skirtas alternatyvus gydymas iki tol, kol suaugęs.

### Nėštumo testas

Prieš gydymo valproatu pradžią būtina paneigti nėštumą. Gydymo valproatu negalima pradėti vaisingoms moterims, jei jų nėštumo testo (kraujo plazmos nėštumo testo) rezultatas nėra neigiamas (tai turi patvirtinti sveikatos priežiūros specialistas), kad būtų išvengta netyčinio vartojimo nėštumo laikotarpiu.

### Kontracepcija

Vaisingos moterys, kurioms yra skirtas gydymas valproatu, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą visu gydymo valproatu laikotarpiu be pertraukų. Tokioms pacientėms reikia pateikti išsamios informacijos apie nėštumo prevenciją ir nusiųsti konsultacijai dėl kontracepcijos, jei pacientė nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo. Būtina naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (geriausia, jei naudojamas nuo pacientės nepriklausomas metodas, pvz., gimdos spiralė ar implantas) arba dvi vienas kitą papildančias kontracepcijos priemones, įskaitant barjerinį metodą. Parenkant kontracepcijos metodą, būtina įvertinti individualias aplinkybes ir į diskusiją įtraukti pacientę, kad būtų

užtikrintas pacientės bendradarbiavimas ir pasirinktos priemonės naudojimo nurodymų laikymasis. Net jei pacientei pasireiškia amenoreja, ji turi laikytis nurodymų dėl veiksmingos kontracepcijos.

#### Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra estrogenų

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra estrogenų, įskaitant estrogenų sudėtyje turinčius hormoninius kontraceptikus, gali sumažėti valproato veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių). Vaistinių preparatų skiriančios specialistai turi stebėti klinikinį atsaką (traukulių kontrolę ar nuotaikos kontrolę) pradėdant ar nutraukiant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra estrogenų.

Ir priešingai, valproatas nemažina hormoninių kontraceptikų veiksmingumo.

#### Specialisto atliekamas kasmetinis gydymo įvertinimas

Specialistas turi ne rečiau kaip kasmet iš naujo įvertinti, ar valproato vartojimas yra tinkamiausias gydymas pacientei. Pradėdamas gydymą ir kiekvienos kasmetinės peržiūros metu specialistas turi aptarti kasmetinę rizikos pripažinimo formą ir užtikrinti, kad pacientė ją suprato.

#### Nėštumo planavimas

Jei epilepsijos indikacijai valproato vartojanti moteris planuoja pastoti, epilepsijos gydymo patirties turintis specialistas turi iš naujo įvertinti gydymą valproatu ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Turi būti dedamos visos įmanomos pastangos, kad prieš pastojimą ir kontracepcijos nutraukimą būtų skirtas alternatyvus gydymas (žr. 4.6 skyrių). Jei gydymo pakeisti neįmanoma, moteris turi būti toliau konsultuojama dėl su valproatu susijusios rizikos negimusiam vaikui, kad būtų paremiamas jos informuotas sprendimas dėl šeimos planavimo.

Jei bipolinio sutrikimo <ir> <migrenos> indikacijai valproato vartojanti moteris planuoja pastoti, pacientę turi pakonsultuoti specialistas, turintis bipolinio sutrikimo <ir> <migrenos> gydymo patirties, turi būti nutrauktas gydymas valproatu ir (jei reikia) prieš pastojimą ir kontracepcijos nutraukimą pradėtas alternatyvus gydymas.

#### Pastojus

Jei valproato vartojanti moteris pastoja, ji turi būti nedelsiant nusiųsta specialisto konsultacijai, kad jis iš naujo įvertintų gydymą valproatu ir apsvarstytų alternatyvias galimybes. Pacientės, kurios nėštumo laikotarpiu vartojo valproato, ir jų partneriai turi būti nusiųsti specialisto, turinčio patirties teratologijoje {adaptuoti priklausomai nuo sveikatos priežiūros sistemos}, įvertinimui ir konsultacijai dėl poveikio nėštumui (žr. 4.6 skyrių).

#### Vaistininkas turi užtikrinti, kad:

- pacientei kiekvieno valproato išdavimo metu būtų paduodama paciento kortelė ir pacientė supranta jos turinį;
- pacientei buvo patarta planuotai ar neplanuotai pastojus nenutraukti valproato vartojimo ir nedelsiant kreiptis į specialistą.

#### Edukacinė medžiaga

Siekiant padėti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientėms išvengti valproato ekspozicijos nėštumo laikotarpiu, registruotojas pateikia edukacinę medžiagą, kurioje akcentuojami išpėjimai ir pateikiamas valproato vartojimo vaisingoms moterims vadovas bei informacija apie nėštumo prevencijos programą. Pacientės vadovą ir pacientės kortelę būtina duoti visoms valproato vartojančioms vaisingoms moterims.

Pradėdamas gydymą ir kiekvienos kasmetinės gydymo valproatu peržiūros metu specialistas turi naudoti kasmetinę rizikos pripažinimo formą.

#### Vartojimas pacientams vyrams

**Retrospektyvus stebėjimo tyrimas rodo, kad vaikams, gimusiems vyrams, kurie buvo gydomi valproatu 3 mėnesių laikotarpiu iki partnerės apvaisinimo, yra didesnė nervų sistemos raidos**

sutrikimų (NSRS) rizika, palyginus su vaikais, kurių tėvai buvo gydomi lamotriginu arba levetiracetamu (žr. 4.6 skyrių).

Laikantis atsargumo priemonių, vaistini preparatą skiriantys specialistai turi informuoti pacientus vyrus apie tokia galimą riziką (žr. 4.6 skyrių) ir aptarti poreikį apsvarstyti veiksmingos kontracepcijos naudojimą (ir jų partnerėms moterims) gydymo valproatu metu ir mažiausiai 3 mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientai vyrai negali būti spermos donorais gydymo valproatu metu ir mažiausiai 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Būtina, kad vaistini preparatą skiriantis specialistas reguliariai peržiūrėtų valproato vartojančių pacientų vyrų gydymą ir įvertintų, ar valproatas išlieka jiems labiausiai tinkantis vaistinis preparatas. Jei vyras planuoja susilaukti vaiko, būtina apsvarstyti tinkamas gydymo alternatyvas ir jas aptarti su pacientu. Kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes. Rekomenduojama pasitarti su specialistais, turinčiais <epilepsijos> <bipolinio sutrikimo><arba> <migrenos> gydymo patirties.

Sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams vyrams yra sukurta mokomoji medžiaga. Valproatą vartojantiems pacientams vyrams turi būti pateiktas paciento vadovas.

[...]

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas ir vaisingos moterys

[...]

##### Teratogeninis poveikis ir poveikis raidai esant ekspozicijai *in utero*

*Rizika, susijusi su valproato ekspozicija nėštumo laikotarpiu*

**Moterims,** valproato skyrimas tiek monoterapijai, tiek politerapijai (įskaitant atvejus, kai kartu vartojama kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos), dažnai yra susijęs su nenormaliomis nėštumo baigtimis. Turimi duomenys rodo, kad tiek vartojant vien valproato, tiek taikant politerapiją, kai vartojama ir valproato, padidėja sunkių įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos raidos sutrikimų atsiradimo rizika, palyginti su populiacijos, kuriai valproato nebuvo skiriama, duomenimis.

Nustatyta, kad valproatas prasiskverbia ir pro gyvūnų rūšių, ir pro moterų placentos barjerą (žr. 5.2 skyrių).

Gyvūnams: pelėms, žiurkėms ir triušiams buvo nustatytas teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių).

##### *Įgimtos formavimosi ydos esant ekspozicijai *in utero**

[...]

##### *Nervų sistemos raidos sutrikimai esant ekspozicijai *in utero**

[...]

##### Jei moteris planuoja pastoti

[...]

##### Nėščios moterys

[...]

##### Rizika naujagimiams

[...]

**Vyrai ir galima nervų sistemos raidos sutrikimų rizika vaikams, kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu prieš apvaisinimą buvo gydomi valproatu**

**Retrospektyvus 3 Šiaurės Europos šalyse atliktas stebėjimo tyrimas rodo, kad vaikams (nuo 0 iki 11 metų amžiaus), gimusiems vyrams, kurie 3 mėnesius iki apvaisinimo buvo gydomi valproato monoterapija, palyginus su vaikais, gimusiais vyrams, kurie buvo gydomi vien lamotriginu arba levetiracetamu, yra didesnė nervų sistemos raidos sutrikimų (NSRS) rizika, o bendras koreguotas rizikos santykis (RS) yra 1,50 (95 % PI: 1,09-2,07). Koreguota kumuliacinė NSRS rizika buvo nuo 4,0 % iki 5,6 % valproato grupėje ir nuo 2,3 % iki 3,2 % sudėtinėje lamotrigino ir levetiracetamo grupėje. Tyrimas nebuvo pakankamai didelis, kad būtų galima ištirti sąsajas su konkrečiais NSRS potipiais, o tyrimo apribojimai apėmė galimą indikacijos įtaką ir stebėjimo trukmės skirtumus tarp ekspozicijos grupių. Vidutinis valproato grupės vaikų stebėjimo laikotarpis svyravo nuo 5,0 iki 9,2 metų, o lamotrigino ir levetiracetamo grupės vaikų - nuo 4,8 iki 6,6 metų. Apskritai padidėjusi NSRS rizika vaikams, kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu iki apvaisinimo buvo gydomi valproatu, gali būti padidėjusi, tačiau priežastinis valproato poveikis yra nepatvirtintas. Be to, tyrime nebuvo vertinama NSRS rizika vaikams, gimusiems vyrams, kurie valproato vartojimą nutraukė likus daugiau kaip 3 mėnesiams iki apvaisinimo (t. y. susidarius naujai spermatogenezei be valproato ekspozicijos).**

**Laikantis atsargumo priemonių, vaistini preparatą skiriantys specialistai turi informuoti pacientus vyrus apie tokią galimą riziką ir aptarti poreikį apsvaistyti veiksmingos kontracepcijos naudojimą (ir jų partnerėms moterims) gydymo valproatu metu ir mažiausiai 3 mėnesius po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių). Pacientai vyrai negali būti spermų donorais gydymo valproatu metu ir mažiausiai 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.**

**Būtina, kad vaistini preparatą skiriantis specialistas reguliariai peržiūrėtų valproato vartojančių pacientų vyrų gydymą ir įvertintų, ar valproatas išlieka jiems labiausiai tinkantis vaistinis preparatas. Jei pacientas vyras planuoja susilaukti vaiko, būtina apsvaistyti tinkamas gydymo alternatyvas ir jas aptarti su pacientu vyrų. Kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes. Rekomenduojama pagal poreikį pasitarti su specialistais, turinčiais <epilepsijos> <bipolinio sutrikimo> <migrenos> gydymo patirties.**

Žindymas

[...]

Vaisingumas

[...]

**Pakuotės lapelis**

[...]

## **2. Kas žinotina prieš vartojant X**

[...]

**Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**Svarbūs patarimai moterims**

Bipolinis sutrikimas <ir> <migrena>

- Jei esate nėščia, <Sugalvotas pavadinimas> negalite vartoti bipoliniam sutrikimui <ir> <migrenai> gydyti.

Jei esate vaiko susilaukti galinti moteris, <Sugalvotas pavadinimas> negalite vartoti bipoliniam sutrikimui <ir> <migrenai> gydyti, jei nenaudojate veiksmingo pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodo visu

gydymo <Sugalvotas pavadinimas> laikotarpiu. Nenutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimo ar kontracepcijos, nepasitarusi su savo gydytoju. Gydytojas patars, kaip elgtis toliau.

#### Epilepsija

- Jei esate nėščia, <Sugalvotas pavadinimas> negalite vartoti epilepsijai gydyti, nebent joks kitas vaistas nėra veiksmingas.
- Jei esate vaiko susilaukti galinti moteris, <Sugalvotas pavadinimas> negalite vartoti epilepsijai gydyti, jei nenaudojate veiksmingo pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodo visu gydymo <Sugalvotas pavadinimas> laikotarpiu. Nenutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimo ar kontracepcijos, nepasitarusi su savo gydytoju. Gydytojas patars, kaip elgtis toliau.

#### Rizika, susijusi su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu (nepriklausomai nuo ligos, kuriai gydyti valproatas vartojamas)

- Jei planuojate pastoti ar esate nėščia, nedelsdama aptarkite tai su gydytoju.
- Valproato vartojimas nėštumo laikotarpiu yra susijęs su rizika. Kuo didesnė dozė, tuo didesnė rizika, tačiau kiekviena dozė yra susijusi su rizika, įskaitant atvejus, kai valproatas vartojamas kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos.
- Vaistas gali sukelti sunkių apsigimimų ir turėti įtakos vaiko fizinei bei protinei raidai augant.
- Apsigimimai, apie kuriuos pranešta dažniausiai, yra įskilęs stuburas (netinkamai susiformavę stuburo kaulai), veido ir kaukolės įgimtos formavimosi ydos; širdies, inkstų, šlapimo takų ir lyties organų įgimtos formavimosi ydos, galūnių defektai ir daugybinės susijusios įgimtos formavimosi ydos, apimančios keletą organų ir kūno dalių. Apsigimimai gali sukelti negalią, kuri gali būti sunki.
- Pranešta apie klausos problemas ar apkurtimą vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato.
- Pranešta apie akių įgimtas formavimosi ydas (kartu pasireiškiant ir kitoms įgimtoms formavimosi ydoms) vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato. Tokios akių įgimtos formavimosi ydos gali paveikti regą.
- Jei vartojate valproato nėštumo metu, Jums, palyginti su kitomis moterimis, yra didesnė rizika susilaukti kūdikio su įgimtais defektais, kuriuos būtina gydyti. Kadangi valproatas vartojamas jau daug metų, žinoma, kad apsigimimų turi maždaug 11 iš 100 kūdikių, gimusių moterims, kurios vartoja valproato. Palyginimui, moterims, kurios neserga epilepsija, apsigimimų turi 2-3 kūdikiai iš 100.
- Apskaičiuota, kad iki 30-40 % ikimokyklinio amžiaus vaikų, kurių motinos vartojo valproato nėštumo metu, gali turėti ankstyvosios vaikystės raidos sutrikimų. Vaisto paveikti vaikai gali vėliau pradėti vaikščioti ir kalbėti, būti žemesnio intelekto nei kiti vaikai, jie gali turėti kalbos ir atminties sutrikimų.
- Vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato, dažniau diagnozuojami autizmo spektro sutrikimai, be to, yra tam tikrų duomenų, kad tokiems vaikams yra didesnė aktyvumo ir dėmesio sutrikimo (ADS) pasireiškimo rizika.
- Prieš skirdamas šį vaistą Jums, gydytojas turės paaiškinti, kas gali atsitikti Jūsų kūdikiui, jeigu vartodama valproatą pastosite. Jei vėliau nuspręsite, jog norite susilaukti kūdikio, nenutraukite vaisto vartojimo ir kontracepcijos metodo naudojimo nepasitarusi su savo gydytoju.
- Kai kurios nuo nėštumo apsaugančios tabletės (nuo nėštumo apsaugančios tabletės, kurių sudėtyje yra estrogenų) gali mažinti valproato kiekį kraujyje. Būtinai aptarkite su gydytoju kontracepcijos (apsisaugojimo nuo nėštumo) metodą, kuris Jums labiausiai tinka.
- Jei esate valproato vartojančio moteriškos lyties vaiko tėvas (motina) ar globėjas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją, vos tik valproato vartojančiam vaikui prasidės mėnesinės.
- Su savo gydytoju aptarkite folio rūgšties vartojimą bandant pastoti. Folio rūgštis gali sumažinti bendrą įskilto stuburo riziką ir ankstyvo persileidimo galimybę, kuri būdinga visiems nėštumo atvejams. Vis dėlto nėra tikėtina, kad ji sumažins apsigimimų, susijusių su valproato vartojimu, riziką.

**Pasirinkite Jums tinkančią situaciją iš aprašytų toliau ir perskaitykite jai skirtą informaciją:**

- **AŠ PRADEDU GYDYMĄ <SUGALVOTAS PAVADINIMAS>**
- **AŠ VARTOJU <SUGALVOTAS PAVADINIMAS> IR NEPLANUOJU PASTOTI**

- **AŠ VARTOJU <SUGALVOTAS PAVADINIMAS> IR PLANUOJU PASTOTI**
- **AŠ ESU NĖŠČIA IR VARTOJU <SUGALVOTAS PAVADINIMAS>**

### **AŠ PRADEDU GYDYMĄ <Sugalvotas pavadinimas>**

Jei tai yra pirmasis kartas, kai Jums paskirtas <Sugalvotas pavadinimas>, gydytojas Jums paaiškins, kokia rizika kiltų Jūsų negimusiam kūdikiui, jei pastotumėte. Jei Jūs esate vaisinga, turite būti tikra, kad naudojate veiksmingą kontracepcijos metodą visą gydymo <Sugalvotas pavadinimas> laikotarpį be pertraukų. Pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į šeimos planavimo kliniką, jei Jums reikia konsultacijos dėl kontracepcijos.

#### **Svarbiausios žinutės**

- Prieš pradėdant gydymą <Sugalvotas pavadinimas> reikia atmesti nėštumo galimybę atlikus nėštumo testą, kurio rezultatai turi patvirtinti gydytojas.
- Turite naudoti veiksmingą pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodą visu gydymo <Sugalvotas pavadinimas> laikotarpiu.
- Su gydytoju turite aptarti tinkamą pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodą. Gydytojas pateiks informacijos apie apsaugojimą nuo nėštumo ir gali nusiųsti pas specialistą konsultacijai dėl pastojimo kontrolės.
- Jūs turėsite reguliariai (ne rečiau kaip kasmet) apsilankyti pas specialistą, turintį bipolinio sutrikimo ar epilepsijos <ar> <migrenos> gydymo patirties. Tokio apsilankymo metu gydytojas įsitikins, kad Jūs gerai žinote ir suprantate visą riziką bei patarimus, susijusius su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu.
- Pasakykite gydytojui, jei norite susilaukti kūdikio.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui, jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

### **AŠ VARTOJU <Sugalvotas pavadinimas> IR NEPLANUOJU PASTOTI**

Jei tęsiate gydymą <Sugalvotas pavadinimas>, tačiau neplanuojate susilaukti kūdikio, turite būti tikra, kad naudojate veiksmingą kontracepcijos metodą visą gydymo <Sugalvotas pavadinimas> laikotarpį be pertraukų. Pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į šeimos planavimo kliniką, jei Jums reikia konsultacijos dėl kontracepcijos.

#### **Svarbiausios žinutės**

- Turite naudoti veiksmingą pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodą visu gydymo <Sugalvotas pavadinimas> laikotarpiu.
- Su gydytoju turite aptarti tinkamą pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodą. Gydytojas pateiks informacijos apie apsaugojimą nuo nėštumo ir gali nusiųsti pas specialistą konsultacijai dėl pastojimo kontrolės.
- Jūs turėsite reguliariai (ne rečiau kaip kasmet) apsilankyti pas specialistą, turintį bipolinio sutrikimo ar epilepsijos <ar> <migrenos> gydymo patirties. Tokio apsilankymo metu gydytojas įsitikins, kad Jūs gerai žinote ir suprantate visą riziką bei patarimus, susijusius su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu.
- Pasakykite gydytojui, jei norite susilaukti kūdikio.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui, jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

### **AŠ VARTOJU <Sugalvotas pavadinimas> IR PLANUOJU PASTOTI**

Jei planuojate pastoti, pirmiausia susiplanuokite vizitą pas gydytoją.

Nenutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimo ar kontracepcijos, nepasitarusi su savo gydytoju. Gydytojas patars, kaip elgtis toliau.

Valproato vartojusių moterų kūdikiams yra didelė apsigimimų ir raidos sutrikimų, galinčių sukelti sunkų neįgalumą, rizika. Gydytojas Jus gali nusiųsti specialisto, turinčio bipolinio sutrikimo <ar> <migrenos> ar epilepsijos gydymo patirties, konsultacijai, kad būtų anksti įvertintos alternatyvaus gydymo galimybės.

Jūsų specialistas gali imtis tam tikrų priemonių, kad nėštumo eiga būtų kiek įmanoma sklandesnė ir bet kokia rizika Jums ir Jūsų dar negimusiam kūdikiui būtų kiek įmanoma mažesnė.

Jūsų specialistas gali nuspręsti pakeisti <Sugalvotas pavadinimas> dozę, jį pakeisti kitu vaistu arba nutraukti gydymą <Sugalvotas pavadinimas> dar gerokai prieš Jūsų pastojimą, kad užtikrintų ligos stabilumą.

Su savo gydytoju aptarkite folio rūgšties vartojimą planuojant pastoti. Folio rūgštis gali sumažinti bendrą įskilo stuburo riziką ir ankstyvo persileidimo galimybę, kuri būdinga visiems nėštumo atvejams. Vis dėlto nėra tikėtina, kad ji sumažins apsigimimų, susijusių su valproato vartojimu, riziką.

### **Svarbiausios žinutės**

- Nenutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimo, kol to nenurodė gydytojas.
- Nenutraukite pastojimo kontrolės metodo (kontracepcijos) naudojimo, nepasitarusi su savo gydytoju, ir kartu aptarkite planą, užtikrinantį, jog Jūsų būklė yra kontroliuojama ir rizika vaikui yra sumažinta.
- Pirmiausia suplanuokite susitikimą su savo gydytoju. Tokio apsilankymo metu gydytojas įsitikins, kad Jūs gerai žinote ir suprantate visą riziką bei patarimus, susijusius su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu.
- Gydytojas pabandys Jums vietoj <Sugalvotas pavadinimas> skirti kitą vaistą arba sustabdys gydymą <Sugalvotas pavadinimas> dar gerokai prieš Jūsų pastojimą.
- Suplanuokite skubų apsilankymą pas gydytoją, jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

### **AŠ ESU NĖŠČIA IR VARTOJU <SUGALVOTAS PAVADINIMAS>**

Nenutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimo, jei to nenurodė gydytojas, nes Jūsų būklė gali pablogėti. Suplanuokite skubų apsilankymą pas gydytoją, jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia. Gydytojas patars, kaip elgtis toliau.

Valproato vartojusių moterų kūdikiams yra didelė apsigimimų ir raidos sutrikimų, galinčių sukelti sunkų neįgalumą, rizika.

Gydytojas Jus gali nusiųsti specialisto, turinčio bipolinio sutrikimo ar epilepsijos gydymo patirties, konsultacijai, kad būtų įvertintos alternatyvaus gydymo galimybės.

Išimtinėmis aplinkybėmis, kai gydymas <Sugalvotas pavadinimas> yra vienintelė gydymo galimybė nėštumo laikotarpiu, Jūs būsite labai atidžiai stebima siekiant ir kontroliuoti Jūsų ligą, ir tikrinti dar negimusio vaiko raidą. Jūs ir Jūsų partneris turite būti konsultuojami ir palaikomi dėl valproato vartojimo nėštumo laikotarpiu.

Paklauskite gydytojo apie folio rūgšties vartojimą. Folio rūgštis gali sumažinti bendrą įskilo stuburo riziką ir ankstyvo persileidimo galimybę, kuri būdinga visiems nėštumo atvejams. Vis dėlto nėra tikėtina, kad ji sumažins apsigimimų, susijusių su valproato vartojimu, riziką.

### **Svarbiausios žinutės**

- Suplanuokite skubų apsilankymą pas gydytoją, jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.
- Nenutraukite <Sugalvotas pavadinimas> vartojimo, kol to nenurodė gydytojas.
- Užtikrinkite, kad būtumėte nusiųsta specialisto, turinčio epilepsijos, bipolinio sutrikimo <ar> migrenos> gydymo patirties, konsultacijai, kad būtų įvertintos alternatyvaus gydymo galimybės.
- Jums turi būti išsamiai paaiškinta su <Sugalvotas pavadinimas> vartojimu nėštumo laikotarpiu susijusi rizika, įskaitant teratogeninį poveikį (apsigimimus) ir fizinės bei protinės raidos sutrikimus.
- Užtikrinkite, kad būtumėte nusiųsta specialisto konsultacijai, kuris užtikrins prenatalinį stebėjimą, kad būtų galima nustatyti galimas įgimtas formavimosi ydas.

[Toliau pateikiamas sakinytis turi būti adaptuotas pagal nacionalinius reikalavimus]

Būtinai perskaitykite paciento vadovą, kurį Jums duos gydytojas. Su savo gydytoju aptarsite kasmetinę rizikos pripažinimo formą ir Jūsų bus paprašyta ją pasirašyti ir turėti. Taip pat vaistininkas Jums duos paciento kortelę, kuria primenama apie su valproato vartojimu susijusią riziką nėštumo laikotarpiu.

<Jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su <gydytoju> <arba> <vaistininku>.

### **Svarbūs patarimai pacientams vyrams**

#### **Galima rizika, susijusi su valproato vartojimu 3 mėnesių laikotarpiu prieš partnerės apvaisinimą**

**Tyrimas rodo, kad vaikams, kurių tėvai 3 mėnesių laikotarpiu iki apvaisinimo buvo gydomi valproatu, gali būti judesių ir psichikos raidos sutrikimų (ankstyvosios vaikystės raidos sutrikimų) rizika. Šio tyrimo metu maždaug 5 iš 100 vaikų, gimusių tėvams, gydytiems valproatu, turėjo tokių sutrikimų, palyginti su maždaug 3 iš 100 vaikų, gimusių tėvams, gydytiems lamotriginu arba levetiracetamu (kitais vaistais, kurie gali būti vartojami Jūsų ligai gydyti). Rizika vaikams, gimusiems tėvams, kurie nutraukė gydymą valproatu likus 3 mėnesiams (laikas, reikalingas naujai spermai susiformuoti) ar daugiau iki pastojimo, nėra žinoma. Šis tyrimas turi trūkumų, todėl neaišku, ar šiame tyrime nustatyta padidėjusią judesių ir psichikos raidos sutrikimų riziką sukelia valproatas. Tyrimo apimtis nebuvo pakankama, kad būtų galima nustatyti, kokio konkretaus judesių ir psichikos raidos sutrikimų tipo rizika gali kilti vaikams vystymosi laikotarpiu.**

#### **Laikantis atsargumo priemonių, gydytojas su Jumis aptars:**

- **galimą riziką vaikams, gimusiems valproatu gydomiems tėvams;**
- **būtinybę apsvarstyti veiksmingą kontracepciją (apsisaugojimo nuo pastojimo priemones) Jums ir Jūsų partnerei gydymo metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo;**
- **būtinybę pasitarti su gydytoju, kai planuojate susilaukti vaiko ir prieš nutraukiant kontracepciją (apsisaugojimo nuo pastojimo priemones);**
- **kitokį gydymą, kuris gali būti taikomas Jūsų ligai gydyti, priklausomai nuo Jūsų individualios situacijos.**

**Gydymo valproato metu ir 3 mėnesius po valproato vartojimo nutraukimo negalima būti spermų donoru.**

**Jei ketinate susilaukti kūdikio, pasitarkite su gydytoju.**

**Jeigu Jūsų partnerė pastoja, o Jūs 3 mėnesių laikotarpiu iki pastojimo vartojote valproato ir Jums kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją. Nenutraukite gydymo nepasitarę su gydytoju. Jei nutrauksite gydymą, Jūsų simptomai gali pasunkėti.**

**Turite reguliariai lankytis pas vaistą paskyrusį gydytoją. Tokių vizitų metu gydytojas su Jumis aptars atsargumo priemones, susijusias su valproato vartojimu, ir kitokio Jūsų ligos gydymo galimybes, atsižvelgiant į individualią situaciją.**

**Būtinai perskaitykite paciento vadovą, kurį gausite iš gydytojo. Iš vaistininko taip pat gausite paciento kortelę, kuri primins Jums apie galimą su valproato vartojimu susijusią riziką.**

### **3. Kaip vartoti <Sugalvotas pavadinimas>**

[...]

#### **Moteriškos lyties vaikai ir vaisingo amžiaus moterys**

Gydymą <Sugalvotas pavadinimas> turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis <epilepsijos> <ar> <bipolinio sutrikimo> <ar> <migrenos> gydymo patirties.

**Pacientai vyrai**

**Rekomenduojama, kad gydymą <Sugalvotas pavadinimas> pradėtų ir prižiūrėtų gydytojas, turintis epilepsijos <ar> <bipolinio sutrikimo> <ar> <migrenos> gydymo patirties - žr. 2 skyrių „Svarbūs patarimai pacientams vyrams“.**

### **III priedas**

#### **Registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygos**

**Vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra valproato ir susijusių veikliųjų medžiagų, registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygos**

Registruotojas (-i) turi įgyvendinti toliau nurodytas sąlygas per nurodytą laikotarpį:

<p>Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra medžiagų, susijusių su valproatu, registruotojai turi atlikti naują neintervencinį poregistracinį saugumo tyrimą, kad pateiktų papildomos analizės, kurios buvo paprašyta atliekant tyrimo EUPAS34201 rezultatų vertinimą, rezultatus, siekiant toliau tirti ryšį tarp valproato ekspozicijos tėvo organizme ir įgimtų formavimosi ydų bei nervų sistemos raidos sutrikimų (įskaitant autizmą) rizikos vaikams.</p> <p>Protokolas turi būti pateiktas <i>PRAC</i> pagal Direktyvos 2001/83/EB 107n (1) straipsnį:</p> <p>Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta <i>PRAC</i>:</p>	<p>Per <b>6 mėnesius</b> nuo <i>CMDh</i> susitarimo / Komisijos sprendimo. Per <b>1 metus</b> nuo tyrimo protokolo patvirtinimo.</p>
<p>Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra medžiagų, susijusių su valproatu, registruotojai parengia ir pateikia mokomąją medžiagą pagal sutartus pagrindinius elementus. Ši medžiaga turi užtikrinti, kad vaistinius preparatus skiriantys gydytojai būtų informuoti apie galimą riziką, susijusią su valproato ekspozicija tėvų organizme, o pacientai ją suprastų.</p> <p>Tokia mokomoji medžiaga turi būti pateikta nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:</p>	<p>Per <b>3 mėnesius</b> nuo <i>CMDh</i> susitarimo / Komisijos sprendimo.</p>
<p>Visi registruotojai turėtų atnaujinti savo RVP ir pateikti jį atitinkamoms nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pagal atitinkamą procedūrą. RVP turi apimti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nervų sistemos raidos sutrikimų riziką tėvų, kurie prieš apvaisinimą buvo gydomi valproatu, vaikams kaip svarbią potencialią riziką</li> <li>- Informaciją, kad užbaigtas 1-osios kategorijos PST dėl ekspozicijos tėvų organizme</li> <li>- Naują 1-osio kategorijos tyrimą, siekiant išsamiau iširti ryšį tarp valproato ekspozicijos tėvo organizme ir įgimtų formavimosi ydų bei nervų sistemos raidos sutrikimų (įskaitant autizmą) rizikos vaikams</li> <li>- Papildomas rizikos mažinimo priemones, susijusias su valproato vartojimu pacientams vyrams: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Paciento vadovas pacientams vyrams</li> <li>o Atnaujinta pagrindinė SPS vadovo versija</li> <li>o Atnaujinta pagrindinė paciento kortelės versija</li> </ul> </li> </ul>	<p>Per <b>3 mėnesius</b> nuo <i>CMDh</i> susitarimo / Komisijos sprendimo.</p>

**IV priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

### Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2024 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024 m. kovo 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024 m. gegužės 9 d.