

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu nieinterwencyjnego, porejestacyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa (PASS) produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) walproinian jako substancję czynną i których dotyczy końcowy raport z badania PASS, wnioski naukowe są następujące:

Po uwzględnieniu wyników końcowego raportu porejestacyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa (PASS), do którego przeprowadzenia zobowiązano podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) walproinian w Unii Europejskiej (UE), w ramach procedury arbitrażowej z art. 31 zakończonej w 2018 r., wraz z uzyskanymi dotychczas danymi nieklinicznymi z literatury, informacjami od zewnętrznych zainteresowanych stron (w tym przedstawiciele pacjentów i organizacji zrzeszających fachowych pracowników opieki zdrowotnej) oraz od ekspertów klinicznych z naukowej grupy doradczej (SAG, ang. *scientific advisory group*) ds. neurologii, zgodnie z ustaleniami na posiedzeniu plenarnym, które odbyło się w dniach 8–11 stycznia 2024 r., komitet PRAC uzgodnił, że:

Wyniki populacyjnego, retrospektywnego badania kohortowego z wykorzystaniem baz danych z Danii (DK), Szwecji (SE) i Norwegii (NO), przeprowadzonego w celu oceny ryzyka zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neuro-developmental disorders*), w tym zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, ang. *autism spectrum disorders*), a także wrodzonych wad rozwojowych (CM, ang. *congenital malformations*) u potomstwa po narażeniu ojca na walproinian, wskazują na zwiększone ryzyko NDD, w tym ASD, ale brak różnicy w ryzyku CM u potomstwa po narażeniu ojca na walproinian w porównaniu z potomstwem po narażeniu ojca na lamotryginę lub lewetyracetam. Na podstawie danych z NO, SE i DK stwierdzono tendencję do zwiększania się ryzyka NDD (w tym ASD), chociaż była on nieistotna w każdym z tych trzech krajów oddzielnie, natomiast połączone dane z tych trzech krajów wskazują na zwiększenie ryzyka o granicznej istotności statystycznej. Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia badania, w tym możliwość zakłócającego wpływu wskazań i różnice w czasie obserwacji między narażonymi grupami, wraz z (ograniczonymi) informacjami z innych źródeł oraz dane od zewnętrznych zainteresowanych stron i ekspertów klinicznych, PRAC uznał ryzyko za możliwe (tj. związek przyczynowy nie został ustalony).

Ze względu na to jak poważne jest NDD (w tym ASD) i ich wpływ na całe życie dzieci i rodzin, PRAC stwierdził również, że wyniki badania, z uwzględnieniem ich niepewności, należy przekazać pacjentom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej, oraz potwierdził, że obecnie dostępne dane są wystarczające, aby uzasadnić zastosowanie proporcjonalnych do ryzyka środków ostrożności, również w świetle potwierdzonego zwiększonego ryzyka u dzieci po narażeniu na walproinian w życiu płodowym. Informacje uzyskane od ekspertów klinicznych i zainteresowanych stron potwierdziły również wniosek PRAC w sprawie zwrócenia się do podmiotów odpowiedzialnych o zajęcie się kwestią niepewności tego możliwego ryzyka poprzez przeprowadzenie (nowych) dodatkowych analiz (w tym analiz podgrup i stratyfikacji) w ramach nowych PASS kategorii 1 z odpowiednimi etapami pośrednimi.

W świetle powyższego, w odniesieniu do pacjentów płci męskiej, PRAC zalecił **aktualizację druków informacyjnych** produktów leczniczych zawierających walproinian, w celu uwzględnienia następujących zaleceń:

- Zaleca się, aby stosowanie walproinianu było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu padaczki, <lub> choroby afektywnej dwubiegunowej <lub migreny>. Specjaliści są na ogół najlepiej zaznajomieni z warunkami przepisywania leku i to oni najlepiej potrafią (ponownie) ocenić konieczność rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia walproinianem lub jego zmiany na inny lek u pacjentów planujących poczęcie dziecka.

- Potrzeba regularnej kontroli przez specjalistę, w celu oceny, czy walproinian jest (nadal) najodpowiedniejszą metodą leczenia, przypomnienia pacjentowi płci męskiej o możliwym ryzyku NDD (w tym ASD związanym ze stosowaniem walproinianu w okresie poczęcia dziecka, oraz omówienia, czy pacjent płci męskiej planuje poczęcie dziecka. O potrzebie i częstotliwości takiej kontroli może decydować pacjent i lekarz, biorąc pod uwagę potrzeby pacjenta i indywidualną sytuację.
- Informacje na temat możliwego ryzyka NDD u potomstwa ojców stosujących walproinian w okresie poczęcia, w tym zalecenie dla lekarzy przepisujących leki, aby informowali pacjentów o możliwym ryzyku, omawiali konieczność rozważenia stosowania skutecznej antykoncepcji u pacjentów płci męskiej stosujących walproinian (i u ich partnerek), zalecali pacjentom płci męskiej planującym poczęcie dziecka, aby skonsultowali się ze specjalistą przed odstawieniem antykoncepcji oraz rozważyli możliwość alternatywnego leczenia u pacjentów płci męskiej stosujących walproinian i planujących poczęcie dziecka. Pacjentom płci męskiej należy również zalecić, aby nie byli dawcami nasienia podczas leczenia walproinianem i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.
- Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej i pacjentom są udostępniane materiały edukacyjne. Pacjentom płci męskiej stosującym walproinian należy przekazać poradnik dla pacjenta.

Komitet PRAC zalecił również następujące **dodatkowe środki minimalizacji ryzyka**:

- Aktualizacja dotychczasowego przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej poprzez dodanie specjalnej części dotyczącej pacjentów płci męskiej, aby poinformować fachowych pracowników opieki zdrowotnej o możliwym ryzyku NDD (w tym ASD) po narażeniu ojca na walproinian i o poradach, których należy udzielać pacjentom płci męskiej i ich partnerkom. Komitet uzgodnił zaktualizowaną angielską „podstawową wersję przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej” zawierającą specjalną część dotyczącą stosowania walproinianu u pacjentów płci męskiej, jako uzupełnienie obecnej wersji, która jest poświęcona przede wszystkim programowi zapobiegania ciąży u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym.
- Aktualizacja karty pacjenta dotyczącej walproinianu o informacje o możliwym ryzyku NDD po narażeniu ojca na walproinian. Karta ta, dołączona do opakowania zewnętrznego, zapewnia przekazywanie informacji każdemu pacjentowi podczas każdorazowego wydania walproinianu z apteki. Ponadto ułatwia farmaceutom przypominanie pacjentom o zagrożeniach związanych z produktem, bez konieczności samodzielnego rozprowadzania przez nich materiałów.
- Nowy poradnik przeznaczony dla pacjentów płci męskiej ma na celu zapoznanie z ryzykiem i ułatwienie dyskusji na jego temat. Ze względu na to, że w dotychczasowej karcie pacjenta można było zawrzeć jedynie ograniczone informacje, komitet PRAC uznał, że kluczowe znaczenie ma to, aby pacjenci byli dobrze poinformowani o możliwym ryzyku dla potomstwa w razie stosowania walproinianu w okresie poczęcia i o sposobach minimalizacji tego ryzyka. W poradniku dla pacjenta należy wyjaśnić dostępne dane naukowe, niepewność co do ryzyka oraz szczegółowe zagadnienia dotyczące stosowania walproinianu u pacjentów płci męskiej. Ponieważ kluczowe informacje, które należy omówić w tym materiale edukacyjnym dla pacjentów, różnią się od kluczowych kwestii poruszanych w materiale dla pacjentek, komitet PRAC uznał za konieczny osobny poradnik dla pacjentów płci męskiej.

Komitet PRAC zalecił rozesłanie **DHPC** w celu poinformowania personelu medycznego o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem walproinianu u pacjentów płci męskiej, o konieczności informowania mężczyzn stosujących aktualnie walproinian o możliwym ryzyku oraz o konieczności rozważenia ponownej oceny leczenia u tych pacjentów płci męskiej, a także o proponowanych zaleceniach i aktualizacjach druków informacyjnych.

W ciągu 3 miesięcy od zakończenia procedury EMEA-H-N-PSR-J-0043 wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć zaktualizowany RMP uwzględniający odpowiednio zakończenie badania PASS dotyczącego narażenia ojca, wyniki tego badania oraz wszystkie rutynowe i dodatkowe RMM uzgodnione przez komitet PRAC w ramach bieżącej procedury. W dokumencie należy również zawrzeć nowe badanie PASS kategorii 1, zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Dalsze działania podmiotów odpowiedzialnych

- Zdecydowanie zachęca się podmioty odpowiedzialne do publikowania wyników tego badania PASS w czasopiśmie naukowym: udostępnienie wyników badania byłoby pomocne i istotne dla przyszłych badań naukowych.
- W odniesieniu do dodatkowych analiz, należy dostarczyć protokół badania do przeglądu i zatwierdzenia przez komitet PRAC w ciągu 6 miesięcy od zakończenia obecnej procedury. W ramach nowego PASS kategorii 1 należy przeprowadzić dodatkowe analizy, aby udzielić odpowiedzi na pytania wymienione w raporcie oceniającym komitetu PRAC.

Dalsze działania właściwych organów krajowych

Aby zwiększyć świadomość w praktyce klinicznej, właściwy organ krajowy może rozważyć zastosowanie dodatkowych narzędzi (w tym odpowiednich czasopism) i dostosowanych do potrzeb inicjatyw na poziomie krajowym w celu wspierania rozpowszechniania informacji na temat możliwego ryzyka NDD u dzieci mężczyzn leczonych walproinianem oraz porad dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) walproinian jako substancję czynną i objętego (objętych) raportem końcowym badania PASS, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania wspomnianych powyżej produktów leczniczych pozostanie niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian opisanych szczegółowo powyżej.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów, których dotyczy niniejszy raport końcowy PASS.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną walproinian – w punktach 4.2, 4.4 i 4.6 ChPL oraz w punktach 2 i 3 Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

[...]

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

[...]

Dziewczęta i kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie produktem leczniczym <nazwa własna> powinien rozpocząć i nadzorować wyłącznie lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki <lub> choroby afektywnej dwubiegunowej <lub migreny>. Walproinianu nie należy stosować u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Walproinian jest przepisywany i wydawany zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu (punkty 4.3 i 4.4).

Podczas regularnych kontroli lekarskich należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii.

Walproinian najlepiej przepisywać w monoterapii oraz w najmniejszej skutecznej dawce i, jeśli to możliwe w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze (patrz punkt 4.6).

Mezcyźni

Zaleca się, aby stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki <lub> choroby afektywnej dwubiegunowej <lub migreny> (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Pacjenci z niewydolnością nerek

[...]

Sposób podawania

[...]

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Program zapobiegania ciąży

Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym występuje duże ryzyko wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych (patrz punkt 4.6).

<Nazwa własna> jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

Leczenie padaczki

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.6);
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej <i zapobieganie napadom migreny>

- w ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6);
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Warunki programu zapobiegania ciąży

Lekarz przepisujący musi upewnić się, że:

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie konieczność przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana o antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły – patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży w ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie konieczność regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej <lub migreny>;
- pacjentka rozumie konieczność konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko powźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie konieczność niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w razie zajścia w ciążę;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

Warunki te dotyczą również kobiet, które obecnie nie są aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę.

Dziewczęta

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice (opiekunowie) dziewczynek zrozumieli konieczność kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi miesiączka.
- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice (opiekunowie) dziewczynek, u których wystąpiła miesiączka, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym.
- U pacjentek, u których wystąpiła miesiączka, lekarz przepisujący musi corocznie oceniać potrzebę dalszej terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia walproinianem należy wykluczyć możliwość, że pacjentka jest w ciąży. Leczenia walproinianem nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy), potwierdzonego przez pracownika służby zdrowia, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie w czasie ciąży.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano walproinian, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji bez przerwy przez cały okres leczenia walproinianem. Pacjentkom tym należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży. Jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, należy im zapewnić poradę dotyczącą antykoncepcji. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Produkty lecznicze zawierające estrogen

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen, może zmniejszać skuteczność walproinianu (patrz punkt 4.5). Specjalista przepisujący produkt powinien podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia produktami zawierającymi estrogen obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub monitorowanie nastroju).

Natomiast walproinian nie zmniejsza skuteczności antykoncepcji hormonalnej.

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy walproinian jest najbardziej odpowiednim lekiem dla pacjentki. Specjalista podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem oraz upewnić się, że pacjentka zrozumiała jego treść.

Planowanie ciąży

Podczas stosowania we wskazaniu: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.6). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczącej planowania rodziny.

Podczas stosowania we wskazaniu: choroba afektywna dwubiegunowa <i> <migrena>, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej <i> <migreny>. Leczenie walproinianem należy przerwać, a jeżeli istnieje taka konieczność - zamienić na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie zajścia w ciążę

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi natychmiast udać się do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości. Pacjentki w ciąży narażone na walproinian oraz ich partnerów należy skierować do specjalisty doświadczonego w <postępowaniu w razie wad wrodzonych> {dostosować w zależności od systemu ochrony zdrowia} po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży (patrz punkt 4.6).

Farmaceuta musi upewnić się, że:

- każdorazowo podczas wydania walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjentki oraz, że rozumie jej treść;
- pacjentkę pouczono o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w razie planowania ciąży lub jej podejrzewania.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pracownikom opieki zdrowotnej i pacjentkom uniknąć narażenia na walproinian podczas ciąży, podmiot odpowiedzialny dostarczył materiały edukacyjne podkreślające ostrzeżenia i dostarczające wskazówki dotyczące stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym oraz szczegóły programu zapobiegania ciąży. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym walproinian należy zapewnić poradnik dla pacjentki oraz kartę pacjentki.

Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy wypełnić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia walproinianem u specjalisty.

Stosowanie u pacjentów płci męskiej

Retrospektywne badanie obserwacyjne wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neurodevelopmental disorders*) u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem (patrz punkt 4.6).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku (patrz punkt 4.6) i omówić

potrzebę rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien regularnie kontrolować mężczyzn leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian pozostaje najodpowiedniejszą metodą leczenia dla danego pacjenta. U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie konieczności zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu <padaczki> <choroby afektywnej dwubiegunowej> <lub> <migreny>.

Dostępne są materiały edukacyjne dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów płci męskiej. Pacjentom płci męskiej stosującym walproinian należy przekazać poradnik dla pacjenta.

[...]

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

[...]

Teratogenność i wpływ na rozwój po narażeniu w życiu płodowym

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem

U pacjentek Zarówno monoterapia, jak i terapia złożona walproinianem z innymi lekami przeciwpadaczkowymi podczas ciąży są często związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych zarówno w monoterapii, jak i terapii wielolekowej zawierającej walproinian, w stosunku do populacji nienarażonej na walproinian. Wykazano, że walproinian przenika przez barierę łożyska zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (patrz punkt 5.2).

U zwierząt: działanie teratogenne wykazano u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Wady wrodzone po narażeniu w życiu płodowym

[...]

Zaburzenia neurorozwojowe po narażeniu w życiu płodowym

[...]

Jeśli kobieta planuje ciążę

[...]

Kobiety ciężarne

[...]

Ryzyko u noworodka

[...]

Mezcyżni i możliwe ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 3 krajach skandynawskich wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neurodevelopmental disorders*) u dzieci (w wieku od 0 do 11 lat), których ojcowie byli leczeni walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii, ze zbiorczym skorygowanym współczynnikiem ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszącym 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Skorygowane skumulowane ryzyko NDD

wahało się od 4,0% do 5,6% w grupie otrzymującej walproinian w porównaniu z 2,3% do 3,2% w złożonej grupie otrzymującej lamotryginę z lewetyracetamem. Badanie nie było wystarczająco duże, aby ocenić powiązania z określonymi podtypami NDD, i ograniczenia badania obejmowały potencjalnie zakłócający wpływ wskazań i różnic w czasie obserwacji między narażonymi grupami. Średni czas obserwacji dzieci w grupie walproinianu wynosił od 5,0 do 9,2 lat w porównaniu do 4,8 do 6,6 lat w grupie lamotryginy z lewetyracetamem. Ogólnie możliwe jest zwiększone ryzyko NDD u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w okresie 3 miesięcy przed poczęciem, jednak przyczynowa rola walproinianu nie została potwierdzona. Ponadto w badaniu nie oceniano ryzyka NDD u dzieci mężczyzn, którzy przegrali leczenie walproinianem na ponad 3 miesiące przed poczęciem (tj. była możliwa nowa spermatogeneza bez narażenia na walproinian).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku i omówić z nimi konieczność rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący lek powinien regularnie kontrolować pacjentów płci męskiej leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian jest najodpowiedniejszą metodą leczenia danego pacjenta. U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie potrzeby zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu <padaczki> <choroby afektywnej dwubiegunowej> <migreny>.

Karmienie piersią

[...]

Płodność

[...]

Ulotka dla pacjenta

[...]

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

[...]

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ważna wskazówka dla kobiet

Choroba afektywna dwubiegunowa <i> <migrena>

- W leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej <i> <migreny> nie stosować leku <nazwa własna>, jeśli pacjentka jest w ciąży
- W leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej <i> <migreny> pacjentka w wieku rozrodczym nie może przyjmować leku <nazwa własna>, chyba że stosuje skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) przez cały okres leczenia lekiem <nazwa własna>. Nie przerywać stosowania leku <nazwa własna> ani antykoncepcji, dopóki nie zostanie to omówione z lekarzem. Lekarz prowadzący udzieli dalszych wskazówek.

Padaczka

- W leczeniu padaczki nie stosować leku <nazwa własna>, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że żadna inna terapia nie jest skuteczna.
- W leczeniu padaczki, jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, nie może przyjmować leku <nazwa własna>, chyba że stosuje skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) przez cały okres leczenia lekiem <nazwa własna>. Nie przerywać stosowania leku <nazwa własna> ani antykoncepcji, dopóki nie zostanie to omówione z lekarzem. Lekarz prowadzący udzieli dalszych wskazówek.

Ryzyko przyjmowania walproinianu w czasie ciąży (niezależnie od choroby, w leczeniu której stosuje się walproinian)

- Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjentka planuje ciążę lub jest w ciąży.
- Stosowanie walproinianu w czasie ciąży niesie ze sobą ryzyko. Im większa dawka, tym większe ryzyko, ale żadna dawka nie jest od niego wolna, również gdy walproinian jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami na padaczkę.
- Walproinian może spowodować poważne wady wrodzone i wpływać na fizyczny i psychiczny rozwój dziecka po urodzeniu.
- Do najczęściej występujących wad wrodzonych należą: rozszczep kręgosłupa (gdy kości kręgosłupa nie są prawidłowo rozwinięte); wady rozwojowe twarzy i czaszki; wady rozwojowe serca, nerek, dróg moczowych i narządów płciowych, wady kończyn i wiele powiązanych wad rozwojowych obejmujących kilka narządów i części ciała. Wady wrodzone mogą powodować niepełnosprawność, która może być znaczna.
- U dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian notowano problemy ze słuchem lub głuchotę.
- U dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian notowano występowanie wad rozwojowych oka razem z innymi wadami wrodzonymi. Wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie.
- U pacjentki przyjmującej walproinian podczas ciąży występuje zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi wymagającymi leczenia. Walproinian stosowany jest już przez wiele lat, stąd wiadomo, że w grupie dzieci matek przyjmujących walproinian około 11 dzieci na 100 będzie miało wady wrodzone. Dla porównania wady takie stwierdza się u 2-3 dzieci na każde 100 urodzonych przez kobiety niemające padaczki.
- Szacuje się, że do 30-40% dzieci w wieku przedszkolnym, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży, może wykazywać problemy wczesnorozwojowe. Dzieci dotknięte chorobą mogą później zaczynać chodzić i mówić, być mniej sprawne intelektualnie niż inne dzieci, mogą mieć problemy językowe oraz kłopoty z pamięcią.
- U dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian częściej rozpoznaje się różne zaburzenia ze spektrum autyzmu. Niektóre dowody wskazują na występowanie u tych dzieci zwiększonego ryzyka rozwoju deficytu uwagi (zespół nadpobudliwości psychoruchowej - ADHD, ang. *attention deficit hyperactivity disorder*).
- Przed przepisaniem tego leku, lekarz prowadzący wyjaśni pacjentce, co może zagrażać dziecku, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania walproinianu. Jeśli pacjentka stosująca ten lek zdecyduje, że chce mieć dziecko, nie powinna samodzielnie przerywać stosowania leku ani antykoncepcji, dopóki nie omówi tego z lekarzem prowadzącym.
- Niektóre środki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne zawierające estrogen) mogą zmniejszać stężenie walproinianu we krwi. Należy omówić z lekarzem metodę antykoncepcji (kontroli urodzeń), która będzie najbardziej odpowiednia dla pacjentki.
- Rodzice lub opiekunowie dziewczynek leczonych walproinianem powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym, gdy u ich dziecka wystąpi miesiączka.
- Należy zapytać lekarza o przyjmowanie kwasu foliowego w okresie starań o dziecko. Kwas foliowy może zmniejszyć ogólne ryzyko rozszczepu kręgosłupa oraz wczesnego poronienia, które dotyczy wszystkich ciąż. Jest jednak mało prawdopodobne, by stosowanie kwasu foliowego zmniejszało ryzyko wad wrodzonych związanych z leczeniem walproinianem.

Należy wybrać z poniżej opisanych sytuacji tę, która odnosi się do pacjentki, i zapoznać się z informacjami:

- **ROZPOCZĘCIE LECZENIA LEKIEM <NAZWA WŁASNA>**
- **KONTYNUACJA LECZENIA LEKIEM <NAZWA WŁASNA> BEZ STARAŃ O DZIECKO**
- **KONTYNUACJA LECZENIA LEKIEM <NAZWA WŁASNA> Z UWZGLĘDNIENIEM STARANIA SIĘ O DZIECKO**
- **ZAJŚCIE W CIĄŻĘ PODCZAS KONTYNUACJI LECZENIA LEKIEM <NAZWA WŁASNA>**

ROZPOCZĘCIE LECZENIA LEKIEM <NAZWA WŁASNA>

Jeśli lek <nazwa własna> przepisywany jest po raz pierwszy, lekarz prowadzący wyjaśni zagrożenia dla nienarodzonego dziecka, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę. Pacjentka w wieku rozrodczym powinna upewnić się, że przez cały okres leczenia lekiem <nazwa własna> nieprzerwanie stosuje skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka potrzebuje porady na temat antykoncepcji, powinna skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub poradnią planowania rodziny.

Istotne informacje

- Przed rozpoczęciem stosowania leku <nazwa własna> pacjentka powinna upewnić się, że nie jest w ciąży za pomocą testu ciążowego, którego wynik zostanie potwierdzony przez lekarza prowadzącego.
- Pacjentka powinna stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) przez cały okres leczenia lekiem <nazwa własna>.
- Należy omówić z lekarzem prowadzącym właściwą metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję). Lekarz prowadzący udzieli pacjentce informacji na temat zapobiegania ciąży i może skierować do specjalisty w celu uzyskania porady na temat kontroli urodzeń.
- Należy regularnie (przynajmniej raz w roku) odbywać wizytę u specjalisty doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej lub padaczki <lub> <migreny>. Podczas tej wizyty lekarz prowadzący upewni się, że pacjentka została dobrze poinformowana i zrozumiała wszystkie zagrożenia i porady związane ze stosowaniem walproinianu podczas ciąży.
- Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza.

KONTYNUACJA LECZENIA LEKIEM <nazwa własna> BEZ STARAŃ O DZIECKO

Jeśli pacjentka kontynuuje leczenie lekiem <nazwa własna> i nie planuje ciąży, musi mieć pewność, że stosuje skuteczną metodę antykoncepcji, nieprzerwanie przez cały okres leczenia lekiem <nazwa własna>. Jeśli pacjentka potrzebuje porady na temat antykoncepcji, powinna skonsultować się z lekarzem lub poradnią planowania rodziny.

Istotne informacje

- Pacjentka powinna stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) przez cały okres leczenia lekiem <nazwa własna>.
- Należy omówić z lekarzem prowadzącym antykoncepcję (metodę kontroli urodzeń). Lekarz prowadzący udzieli pacjentce informacji na temat zapobiegania ciąży i może skierować do specjalisty w celu uzyskania porady na temat kontroli urodzeń.
- Należy regularnie (przynajmniej raz w roku) odbywać wizytę u specjalisty doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej lub padaczki <lub> <migreny>. Podczas tej wizyty lekarz prowadzący upewni się, że pacjentka została dobrze poinformowana i zrozumiała wszystkie zagrożenia i porady związane ze stosowaniem walproinianu podczas ciąży.
- Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza.

KONTYNUACJA LECZENIA LEKIEM <nazwa własna> Z UWZGLĘDNIENIEM STARANIA SIĘ O DZIECKO

Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna najpierw umówić wizytę u lekarza prowadzącego.

Nie przerywać stosowania leku <nazwa własna> ani antykoncepcji, dopóki nie zostanie to omówione z lekarzem. Lekarz prowadzący udzieli dalszych wskazówek.

U dzieci urodzonych przez matki, które przyjmowały walproinian, występuje duże ryzyko wad wrodzonych oraz problemów dotyczących rozwoju, mogących znacząco upośledzać dziecko. Lekarz prowadzący skieruje pacjentkę do specjalisty doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, <migreny> lub padaczki, aby można było odpowiednio wcześniej ocenić alternatywne możliwości leczenia. Specjalista może podjąć działania umożliwiające jak najlepszy przebieg ciąży i maksymalnie ograniczyć ryzyko dla matki i nienarodzonego dziecka.

Specjalista prowadzący może zdecydować o zmianie dawki leku <nazwa własna>, o zamianie na inny lek lub o przerwaniu leczenia lekiem <nazwa własna>, na długo przed zajściem w ciążę – aby upewnić się, że choroba jest stabilna.

Należy zapytać lekarza o przyjmowanie kwasu foliowego w okresie starań o dziecko. Kwas foliowy może zmniejszyć ogólne ryzyko rozszczepu kręgosłupa oraz wczesnego poronienia, które dotyczy wszystkich ciąż. Jest jednak mało prawdopodobne, by stosowanie kwasu foliowego zmniejszyło ryzyko wad wrodzonych związanych z leczeniem walproinianem.

Istotne informacje

- Nie przerywać leczenia lekiem <nazwa własna>, chyba że zdecydował tak lekarz.

- Nie przerywać stosowania metod kontroli urodzeń (antykoncepcji) przed rozmową z lekarzem prowadzącym oraz wspólnym wypracowaniem planu postępowania, który zapewni kontrolę stanu pacjentki oraz zmniejszy zagrożenia dla dziecka.
- W pierwszej kolejności należy umówić wizytę z lekarzem prowadzącym. Podczas tej wizyty lekarz prowadzący upewni się, że pacjentka została dobrze poinformowana i zrozumiała wszystkie zagrożenia i porady związane ze stosowaniem walproinianu podczas ciąży.
- Lekarz prowadzący spróbuje zamiany na inny lek lub przerwie leczenie lekiem <nazwa własna> na długo przed zajściem w ciążę.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna umówić pilną wizytę u lekarza prowadzącego.

ZAJŚCIE W CIAŻĘ PODCZAS KONTYNUACJI LECZENIA LEKIEM <NAZWA WŁASNA>

Nie przerywać leczenia lekiem <nazwa własna>, dopóki nie zostanie to omówione z lekarzem prowadzącym, ponieważ stan zdrowia pacjentki może się pogorszyć. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna umówić pilną wizytę u lekarza prowadzącego. Lekarz prowadzący udzieli pacjentce dalszych wskazówek.

U dzieci urodzonych przez matki, które przyjmowały walproinian, występuje duże ryzyko wad wrodzonych oraz problemów dotyczących rozwoju, mogących znacząco upośledzać dziecko.

Pacjentka zostanie skierowana do specjalisty doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej lub padaczki, aby ocenić alternatywne możliwości leczenia.

W wyjątkowych okolicznościach, kiedy <nazwa własna> jest jedyną dostępną możliwością leczenia w czasie ciąży, pacjentka będzie bardzo dokładnie monitorowana, zarówno pod względem leczenia choroby podstawowej, jak i rozwoju dziecka. Pacjentka i jej partner otrzymają poradę i wsparcie dotyczące ciąży narażonej na walproinian.

Należy zapytać lekarza o przyjmowanie kwasu foliowego. Kwas foliowy może zmniejszać ogólne ryzyko rozszczepu kręgosłupa oraz wczesnego poronienia, które dotyczy wszystkich ciąż. Jest jednak mało prawdopodobne, by stosowanie kwasu foliowego zmniejszyło ryzyko wad wrodzonych związanych z leczeniem walproinianem.

Istotne informacje

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna umówić pilną wizytę u lekarza prowadzącego.
- Nie przerywać leczenia lekiem <nazwa własna>, chyba że zdecydował tak lekarz.
- Pacjentka powinna się upewnić, że została skierowana do specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej <lub> <migreny>, w celu oceny konieczności zastosowania alternatywnych metod leczenia.
- Pacjentka musi uzyskać poradę na temat ryzyka stosowania leku <nazwa własna> podczas ciąży, w tym jego działania teratogennego (powodującego wady wrodzone) i zaburzeń rozwoju fizycznego i psychicznego u dzieci.
- Pacjentka powinna się upewnić, że została skierowana do specjalisty zajmującego się monitorowaniem prenatalnym w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad rozwojowych.

[Poniższe zdanie należy dostosować do wymogów krajowych]

Należy zapoznać się z poradnikiem dla pacjentki otrzymanym od lekarza prowadzącego. Lekarz prowadzący omówi formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem i poprosi pacjentkę o jego podpisanie i zachowanie. Pacjentka otrzyma również kartę pacjentki od farmaceuty dla przypomnienia o ryzyku stosowania walproinianu w ciąży.

<Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się <lekarza> <lub> <farmaceuty> przed przyjęciem tego leku.>

Ważna wskazówka dla pacjentów płci męskiej

Możliwe ryzyko związane z przyjmowaniem walproinianu w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka

Przeprowadzone badanie sugeruje możliwe ryzyko zaburzeń ruchowych i zaburzeń rozwoju psychicznego (problemów z rozwojem we wczesnym dzieciństwie) u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w okresie 3 miesięcy przed poczęciem. W tym badaniu takie zaburzenia miało około 5 na 100 dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem,

w porównaniu z około 3 na 100 dzieci mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem (innymi lekami, które mogą być stosowane w leczeniu choroby występującej u pacjenta). Ryzyko u dzieci, których ojcowie przerwali leczenie walproinianem co najmniej 3 miesiące (czas potrzebny do wytworzenia nowych plemników) przed poczęciem, nie jest znane. Badanie ma ograniczenia i dlatego nie jest jasne, czy sugerowane przez to badanie zwiększone ryzyko zaburzeń rozwoju ruchowego i psychicznego jest spowodowane przez walproinian. Badanie nie było wystarczająco duże, aby pokazać, jakiego konkretnego rodzaju zaburzeń ruchowych i zaburzeń rozwoju psychicznego u dzieci dotyczy to ryzyko.

W ramach środków ostrożności lekarz omówi z pacjentem:

- **możliwe ryzyko u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem;**
- **konieczność rozważenia stosowania skutecznej kontroli urodzeń (antykoncepcji) przez pacjenta i jego partnerkę w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu;**
- **konieczność konsultacji z lekarzem podczas planowania poczęcia dziecka oraz przed odstawieniem antykoncepcji;**
- **możliwość zastosowania innych metod leczenia choroby, w zależności od indywidualnej sytuacji.**

Nie należy oddawać nasienia podczas przyjmowania walproinianu i przez 3 miesiące po jego odstawieniu.

W razie planowania potomstwa należy omówić to z lekarzem.

Jeśli partnerka pacjenta zaidzie w ciążę podczas stosowania przez pacjenta walproinianu w okresie 3 miesięcy przed poczęciem i pacjent będzie miał związane z tym pytania, powinien skontaktować się z lekarzem. Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem. Jeśli pacjent przerwie leczenie, objawy mogą się nasilić.

Pacjent powinien regularnie odbywać wizyty u lekarza przepisującego lek. Podczas takiej wizyty lekarz omówi z pacjentem środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu oraz możliwość zastosowania innych metod leczenia jego choroby, w zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta.

Należy zapoznać się z poradnikiem dla pacjenta otrzymanym od lekarza prowadzącego. Pacjent otrzyma również kartę pacjenta od farmaceuty dla przypomnienia o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem walproinianu.

3. Jak stosować lek <nazwa własna>

[...]

Dziewczeta i kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie lekiem <nazwa własna> powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w leczeniu <padaczki>, <lub> <choroby afektywnej dwubiegunowej> <lub> <migreny>.

Pacjenci płci męskiej

Zaleca się, aby stosowanie leku <nazwa własna> było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu padaczki, <lub> choroby afektywnej dwubiegunowej <lub migreny> – patrz punkt 2 Ważna wskazówka dla pacjentów płci męskiej.

Aneks III

Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) walproinian i substancje pokrewne

Podmiot odpowiedzialny (podmioty odpowiedzialne) spełni (spełnią) następujący warunek (następujące warunki) we wskazanym terminie:

<p>Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne do walproinianu przeprowadzą nowe nieinterwencyjne badanie rejestracyjne dotyczące bezpieczeństwa, aby dostarczyć wyniki dodatkowych analiz wymaganych w ramach oceny wyników badania EUPAS34201, w celu dokładniejszego zbadania związku między narażeniem ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych (w tym autyzmu) u potomstwa.</p> <p>Protokół należy przedłożyć PRAC zgodnie z art. 107n ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE:</p> <p>Końcowy raport z badania należy przedłożyć PRAC:</p>	<p>W ciągu 6 miesięcy od stanowiska CMDh lub decyzji Komisji.</p> <p>W ciągu 1 roku po zatwierdzeniu protokołu badania.</p>
<p>Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne do walproinianu opracują i przedstawia materiały edukacyjne według uzgodnionych elementów podstawowych. Materiały te powinny zapewnić poinformowanie lekarza przepisującego o zagrożeniach związanych z narażeniem ojca na walproinian oraz zrozumienie ich przez pacjentów.</p> <p>Należy je przedłożyć właściwym organom krajowym:</p>	<p>W ciągu 3 miesięcy od stanowiska CMDh lub decyzji Komisji.</p>
<p>Wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny zaktualizować swój RMP i przedłożyć go odpowiednim właściwym organom krajowym w drodze odpowiedniej procedury.</p> <p>RMP powinien uwzględniać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia neurorozwojowe u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem przed poczęciem jako istotne możliwe ryzyko - zakończenie PASS kategorii 1 oceniającego narażenia ojca - nowe badanie kategorii 1 mające na celu dalsze zbadanie związku pomiędzy narażeniem ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych (w tym autyzmu) u potomstwa. - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka związane ze stosowaniem walproinianu u pacjentów płci męskiej: <ul style="list-style-type: none"> o poradnik dla pacjenta płci męskiej 	<p>W ciągu 3 miesięcy od stanowiska CMDh lub decyzji Komisji.</p>

<ul style="list-style-type: none">○ zaktualizowana podstawowa wersja przewodnika dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej○ zaktualizowana podstawowa wersja karty pacjenta	
--	--

Aneks IV

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11. marca 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	9. maja 2024 r.