

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt edellytetyn non-interventionaalisen PASS-tutkimuksen (myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen) loppuraportista, joka koskee valproaattia vaikuttavana aineena sisältäviä ja PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsiteltyjä lääkevalmisteita, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat.

PRAC on perehtynyt seuraaviin seikkoihin: valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoilta EU:n alueella 31 artiklan mukaisessa, vuonna 2018 päättyneessä referraalimenettelyssä edellytetyn PASS-tutkimuksen loppuraportin tulokset, tähänastiset ei-kliiniset kirjallisuustiedot sekä ulkopuolisten sidosryhmien (mukaan lukien potilasjärjestöjen ja terveydenhuollon ammattilaisten järjestöjen edustajien) ja neurologian alan tieteelliseen neuvoa-antavaan ryhmään (Scientific Advisory Group on Neurology, SAG-N) osallistuneiden kliinisten asiantuntijoiden antamat tiedot. PRAC:n täysistunnossa 8–11.1.2024 todettiin seuraavaa:

Väestöpohjaisessa, retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa arvioitiin altistumista valproaatille isän kautta ja lapsiin kohdistuvaa neurologisten kehityshäiriöiden, mukaan lukien autismin kirjon häiriöiden, sekä synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Tutkimuksessa käytettiin tanskalaisia, ruotsalaisia ja norjalaisia tietokantoja. Tulokset viittasivat siihen, että valproaatille isän kautta altistuneilla jälkeläisillä oli suurentunut neurologisten kehityshäiriöiden (myös autismin kirjon häiriöiden) riski verrattuna lamotrigiiniin tai levetirasetaamiin isän kautta altistuneisiin jälkeläisiin, mutta synnynnäisten epämuodostumien riskissä ei ollut eroa. Norjasta, Ruotsista ja Tanskasta saaduissa tiedoissa havaittiin suuntaus neurologisten kehityshäiriöiden (myös autismin kirjon häiriöiden) riskin suurenemiseen, vaikkakaan suuntaus ei ollut merkitsevä, kun näitä kolmea maata tarkasteltiin yksitellen. Kolmen maan yhdistetyissä tiedoissa havaittiin suurentunut riski, joka oli tilastollisen merkitsevyyden rajoilla. Kun kuitenkin otetaan huomioon tutkimuksen puutteet, mukaan lukien mahdollinen hoitoaihekoittuneisuus ja erot eri altistusryhmien seuranta-ajoissa, sekä muista lähteistä saadut (vähäiset) tiedot ja ulkopuolisten sidosryhmien näkemykset ja kliinisiltä asiantuntijoilta saadut tiedot, PRAC katsoi riskin olevan mahdollinen (syy-yhteyttä ei siis ole varmistettu).

PRAC otti huomioon neurologisten kehityshäiriöiden (myös autismin kirjon häiriöiden) vakavuuden ja niiden elinikäisen vaikutuksen lapsiin ja perheisiin ja katsoi, että tutkimuksen löydöksistä (myös niihin liittyvistä epävarmuustekijöistä) on viestittävä potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille. PRAC myös vahvisti, että tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot riittävät perustelemaan riskin suuruusluokkaan suhteutetut varotoimet, varsinkin kun huomioidaan, että kohdussa valproaatille altistuneisiin lapsiin kohdistuva suurempi riski on vahvistettu. Kliinisiltä asiantuntijoilta saadut tiedot ja sidosryhmien näkemykset tukivat myös PRAC:n päätöstä pyytää myyntiluvan haltijoita tekemään (uusia) lisäanalyyskejä (mukaan lukien alaryhmäanalyyskejä ja osittamista) osana uutta luokan 1 PASS-tutkimusta, johon kuuluvat asianmukaiset välitavoitteet. Tavoitteena on käsitellä tähän mahdolliseen riskiin liittyvää epävarmuutta.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC suositteli, että valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden **valmistetiedot päivitetään** miespotilaiden osalta seuraavasti:

- Suositellaan, että valproaattihoidon aloittaa ja hoitoa valvoo erikoislääkäri, jolla on kokemusta epilepsian <tai> kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai> migreenin hoidosta. Erikoislääkärit ovat yleensä parhaiten tietoisia lääkkeen määräämisestä koskevista ehdoista, ja heillä on parhaat edellytykset arvioida (uudelleen) valproaattihoidon aloittamisen tai jatkamisen tarvetta tai tarvetta siirtyä käyttämään muita lääkkeitä, jos miespotilas tahtoo saada lapsen.
- Erikoislääkärin tekemät säännölliset arvioinnit ovat tarpeen, jotta voidaan määrittää, onko valproaatti (yhä) sopivin hoitomuoto, ja muistuttaa miespotilasta neurologisten kehityshäiriöiden

(mukaan lukien autismitietämisen häiriöiden) mahdollisesta riskistä, kun valproaattia käytetään hedelmöityksen aikana, ja keskustella siitä, haluaako miespotilas siirtää lapsen. Potilas ja terveydenhuollon ammattilainen voivat päättää tällaisen arvioinnin tarpeellisuudesta ja tiheydestä ottaen huomioon potilaan tarpeet ja yksilölliset olosuhteet.

- On tiedotettava neurologisten kehityshäiriöiden mahdollisesta riskistä, joka koskee lapsia, joiden isät ovat käyttäneet valproaattia hedelmöityksen aikoihin. On suositeltavaa, että lääkkeen määrääjät kertovat potilaille mahdollisesta riskistä. Valproaattihoitoa käyttävän miespotilaan kanssa on keskusteltava siitä, että hänen (ja hänen naispuolisen kumppaninsa) on otettava huomioon tehokkaan ehkäisyn tarve. Miespotilasta on neuvottava keskustelemaan erikoislääkärin kanssa, jos potilas suunnittelee lapsen hankkimista sekä ennen ehkäisyn lopettamista. Jos valproaattihoitoa käyttävä miespotilas suunnittelee lapsen hankkimista, muita mahdollisia hoitovaihtoehtoja on harkittava. Miespotilaita on myös kehoitettava olemaan luovuttamatta siittiöitä valproaattihoitoa aikana ja vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.
- Terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille suunnattua koulutusmateriaalia tuotetaan saataville. Valproaattia käyttäville miespotilaille on annettava potilasopas.

PRAC suositteli myös seuraavia **lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi**:

- Nykyiseen terveydenhuollon ammattilaisille suunnattuun oppaaseen on lisättävä nimenomaan miespuolisia potilaita koskeva osio, jotta terveydenhuollon ammattilaiset saavat tietoa neurologisten kehityshäiriöiden (mukaan lukien autismitietämisen häiriöiden) mahdollisesta riskistä lapsilla, joiden isä on altistunut valproaatille, ja neuvoista, joita on annettava miespuolisille potilaille ja heidän naispuolisille kumppaneilleen. Komitea on hyväksynyt päivitetyn englanninkielisen ”pohjaversioon terveydenhuollon ammattilaisille suunnatusta oppaasta”, jossa on oma osio valproaatin käytöstä miespotilailla. Tämä täydentää nykyistä versiota, jossa keskitytään raskauden ehkäisyohjelmaan tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.
- Valproaattihoitoa koskevaan potilaskorttiin on lisättävä tietoa neurologisten kehityshäiriöiden mahdollisesta riskistä lapsilla, joiden isä on altistunut valproaatille. Tämä ulkopakkaukseen kiinnitetty kortti varmistaa, että kaikki potilaat saavat tietoa aina, kun heille luovutetaan valproaattia. Lisäksi se auttaa apteekkihenkilökuntaa muistuttamaan potilasta valmistamiseen liittyvistä riskeistä ilman, että heidän tarvitsee itse jakaa materiaaleja.
- Uusi, nimenomaan miespotilaille suunnattu opas, jonka tarkoituksena on tiedottaa riskeistä ja edistää niistä keskustelemista. Nykyiseen potilaskorttiin voitiin sisällyttää vain vähän tietoa. Siksi PRAC:n mielestä on kriittisen tärkeää, että potilaille tiedotetaan perusteellisesti mahdollisesta lapseen kohdistuvasta riskistä, kun valproaattia käytetään hedelmöityksen aikoihin, ja että heille annetaan neuvontaa tämän riskin minimoimisesta. Potilasoppaassa on esitettävä saatavilla oleva näyttö ja riskiin liittyvät epäselvyydet sekä kerrottava, mitä valproaatin käytössä miespotilaille on otettava huomioon. Koska tässä miespotilaita koskevassa koulutusmateriaalissa käsiteltävät keskeiset viestit poikkeavat naispotilaita koskevassa materiaalista käsiteltävistä keskeisistä viesteistä, PRAC katsoi tarpeelliseksi laatia erillisen oppaan miespotilaille.

PRAC suositteli lähettämään **terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun tiedotteen**, jossa kerrotaan valproaatin käyttöön miespotilailla liittyvästä mahdollisesta riskistä, tarpeesta kertoa valproaattia tällä hetkellä käyttäville miespotilaille mahdollisesta riskistä, tarpeesta harkita hoidon arviointia näillä miespotilailla, ehdotetuista suosituksista ja valmistetietojen päivityksistä.

Kaikkien myyntiluvan haltijoiden on toimitettava päivitetty riskienhallintasuunnitelma 3 kuukauden kuluessa menettelyn EMEA-H-N-PSR-J-0043 päättymisestä. Suunnitelmassa on otettava huomioon isää koskevan, myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen valmistuminen, tämän

tutkimuksen tulokset sekä kaikki rutiininomaiset ja täydentävät riskienminimointitoimet, joista PRAC on sopinut nykyisessä menettelyssä. Asiakirjassa on mainittava myös edellä suositeltu uusi luokan 1 PASS-tutkimus.

Myyntiluvan haltijoita koskevat lisätoimet:

- Myyntiluvan haltijoita kannustetaan voimakkaasti julkaisemaan tämän PASS-tutkimuksen tulokset tieteellisessä julkaisussa, sillä tulosten jakaminen olisi hyödyllistä ja merkityksellistä tulevan tutkimustyön kannalta.
- Lisäanalyysia koskeva tutkimussuunnitelma on toimitettava PRAC:n arvioitavaksi ja hyväksyttäväksi 6 kuukauden kuluessa nykyisen menettelyn päättymisestä. Lisäanalyysit on tehtävä osana uutta luokan 1 PASS-tutkimusta, jossa käsitellään PRAC:n arviointiraportissa mainittuja kysymyksiä.

Kansallisia toimivaltaisia viranomaisia koskevat lisätoimet:

Jotta asia tulisi tunnetummaksi käytännön kliinisessä työssä, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on hyvä harkita lisätyökalujen (mukaan lukien asiaankuuluvien tieteellisten julkaisujen) käyttöä ja räätälöityjä kansallisen tason aloitteita. Tavoitteena on jakaa tehokkaasti tietoa mahdollisesta neurologisten kehityshäiriöiden riskistä lapsilla, joiden isät ovat saaneet valproaattihoitoa, sekä neuvontaa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Valproaattia vaikuttavana aineena sisältävillä ja PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsitellyillä lääkevalmisteilla saatuja tutkimustuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että edellä mainittujen lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli edellä kuvatut muutokset tehdään.

CMDh:n kannan mukaan tämän PASS-tutkimuksen loppuraportissa käsiteltyjen lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valproaattia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan tehtäväksi seuraavat muutokset valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2, 4.4 ja 4.6 sekä pakkausselosteen kohtiin 2 ja 3 (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenvedo

[...]

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

[...]

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

<Kauppanimi>-hoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian <tai> kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai migreenin> hoidosta. Valproaattihoidon saa aloittaa tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä. Valproaattihoidon määrätään ja luovutetaan apteekista valproaatin raskaudenehkäisyohjelman mukaisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) ja hoidon hyödyt ja riskit on harkittava huolellisesti säännöllisissä hoidon arvioinneissa.

Valproaattihoidon määrättäessä on suositettava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteista lääkeainetta, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

Miehet

Suositellaan, että <Kauppanimi>-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo erikoislääkäri, jolla on kokemusta epilepsian <tai> kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai migreenin> hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

[...]

Antotapa

[...]

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenehkäisyohjelma

Valproaatti on erittäin teratogeeninen ja kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suuri riski saada synnynnäisiä epämuodostumia ja hermostollisia kehityshäiriöitä (ks. kohta 4.6).

<Kauppanimi> on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

- raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito <ja migreenikohtausten estohoito>

- raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

- yksilöllinen tilanne arvioidaan jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa, keskustellaan hoitovaihtoehtoista ja varmistetaan, että hän ymmärtää riskit ja tarvittavat toimenpiteet riskien minimoimiseksi
- raskauden mahdollisuus arvioidaan kaikilta naispotilailta
- potilas on ymmärtänyt ja tiedostaa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskit mukaan lukien näiden riskien suuruuden kohdussa valproaatille altistuneille lapsille
- potilas ymmärtää ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana tehtävien raskaustestien tarpeen
- potilasta neuvotaan raskauden ehkäisyssä ja että potilas kykenee käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan (lisätietoja tämän laatikoidun varoituksen raskauden ehkäisy -alakohdassa)
- potilas ymmärtää, että epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai migreenin> hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tarpeellista tehdä hoitoarvio säännöllisesti (vähintään vuosittain)
- potilas ymmärtää tarpeen kääntyä lääkärin puoleen heti, kun hän suunnittelee raskautta, jotta varmistetaan oikea-aikainen keskustelu ja siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen raskauden ehkäisyn keskeyttämistä
- potilas ymmärtää raskaustilanteessa kääntyä välittömästi lääkärin puoleen
- potilas on saanut potilasoppaan
- potilas on ilmaissut ymmärtäneensä valproaatin käyttöön liittyvät riskit ja tarvittavat varotoimet (vuosittainen riskien hyväksymislomake).

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät ole sillä hetkellä seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkkeen määrääjä arvioi jonkin vakuuttavan syyn perusteella, että raskauden riskiä ei ole olemassa.

Tytöt

- Lääkkeen määrääjien on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/huoltajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkəriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/huoltajille tarjotaan kattavasti tietoa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määrävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

Raskaus on poissuljettava ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveyspalvelujen tuottajan vahvistamaa negatiivista raskaustestitulosta (raskaustesti plasmasta), jotta poissuljetaan tahaton käyttö raskauden aikana.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty valproaattia, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan. Näille potilaille on tarjottava kattavasti tietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava saamaan ehkäisyneuvontaa, jos he eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää. Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin käyttäjästä riippumatonta muotoa, kuten kohdunsisäistä ehkäisintä tai implanttia) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, estemenetelmä mukaan lukien, on käytettävä. Ehkäisymenetelmää valittaessa on yksilöllinen tilanne arvioitava jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa ja hoitomyöntyvyys valittuihin menetelmiin. Vaikka hänellä ei olisikaan kuukautisia, hänen on noudatettava kaikkia neuvoja tehokkaasta ehkäisystä.

Estrogeenia sisältävät valmisteet

Samanaikainen käyttö estrogeenia sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, voi mahdollisesti johtaa valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.5). Lääkkeen määrääjien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohdauksia tai mielialaa), kun estrogeenia sisältävien valmisteiden käyttö aloitetaan tai lopetetaan. Valproaatti sen sijaan ei heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkärin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisesta riskien hyväksymislomakkeesta ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.6). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Jos lääkettä kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai> <migreenin> hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännettävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai> <migreenin> hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoito on keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Raskauden alkaessa

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoista hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan, ja heidän kumppaninsa on ohjattava <teratologiaan> {sovelletaan terveydenhuoltojärjestelmän mukaan} perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten (ks. kohta 4.6).

Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkəriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

Tukeakseen terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita välttämään raskauden aikaista valproaattialtistusta myyntiluvan haltija tarjoaa koulutusmateriaalia varoitusten vahvistamiseksi. Lisäksi annetaan ohjeita valproaatin käytöstä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja lisätietoja raskaudenehkäisyohjelmasta. Potilasopas ja potilaskortti on annettava kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka käyttävät valproaattia.

Vuosittaista riskien hyväksymislomaketta on käytettävä, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

Käyttö miespotilailla

Retrospektiivinen havainnoiva tutkimus viittaa siihen, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia saaneiden miesten lapsilla on suurentunut hermostollisten kehityshäiriöiden riski verrattuna lamotrigiinia tai levetirasetaamia saaneiden miesten lapsiin (ks. kohta 4.6).

Lääkkeen määrääjän on varmuuden vuoksi kerrottava miespotilaalle tästä mahdollisesta riskistä (ks. kohta 4.6). Potilaan kanssa on myös keskusteltava siitä, että hänen ja hänen mahdollisen naispuolisen kumppaninsa on otettava huomioon tehokkaan ehkäisyn tarve valproaattihoidon aikana sekä vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden ei pidä luovuttaa siittiöitä hoidon aikana eikä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkkeen määrääjän on säännöllisesti arvioitava miespotilaan valproaattihoitoa, jotta voidaan määrittää, onko valproaatti edelleen potilaalle sopivin hoito. Jos miespotilas suunnittelee lapsen hankkimista, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ja keskusteltava niistä miespotilaan kanssa. Jokaisen potilaan tilanne on arvioitava yksilöllisesti. Tarvittaessa on hyvä konsultoida erikoislääkəriä, jolla on kokemusta <epilepsian> <kaksisuuntaisen mielialahäiriön> <tai> <migreenin> hoidosta.

Terveydenhuollon ammattilaisille ja miespotilaille on saatavilla koulutusmateriaalia. Valproaattia käyttäville miespotilaille on annettava potilasopas.

[...]

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

[...]

Teratogeenisuus ja kohdussa tapahtuneen altistuksen vaikutus kehitykseen

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

Naisilla Valproaatin käyttö sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa liitetään usein poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että valproaatin käyttöön sekä monoterapiana että osana yhdistelmähoitoa liittyy suurten synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden suurentunut riski verrattuna valproaatille altistumattomaan väestöön.

Sekä eri eläinlajeilla että ihmisillä on osoitettu, että valproaatti läpäisee veri-istukkaesteen (ks. kohta 5.2).

Eläimillä teratogeenisia vaikutuksia on osoitettu hiirillä, rotilla ja kaneilla (ks. kohta 5.3).

Synnynnäiset epämuodostumat, jotka liittyvät altistukseen kohdussa

[...]

Hermostolliset kehityshäiriöt, jotka liittyvät altistukseen kohdussa

[...]

Jos nainen suunnittelee raskautta

[...]

Raskaana olevat naiset

[...]

Riskit vastasyntyneelle

[...]

Miehet ja mahdollinen hermostollisten kehityshäiriöiden riski lapsilla, joiden isät ovat saaneet valproaattihoitoa hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana

Kolmessa Pohjoismaassa tehty retrospektiivinen havainnoiva tutkimus viittaa siihen, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia monoterapiana saaneiden miesten (0–11-vuotiailla) lapsilla on suurentunut hermostollisten kehityshäiriöiden riski verrattuna lamotrigiinia tai levetirasetaamia monoterapiana saaneiden miesten lapsiin. Yhdistetty korjattu riskitiheyksien suhde oli 1,50 (95 %:n luottamusväli 1,09–2,07). Hermostollisten kehityshäiriöiden korjattu kumulatiivinen riski oli 4,0–5,6 % valproaattiryhmässä ja 2,3–3,2 % yhdistetyssä lamotrigiini- ja levetirasetaamiryhmässä. Tutkimus ei ollut riittävän laaja, jotta olisi voitu selvittää yhteyksiä yksittäisiin hermostollisten kehityshäiriöiden alatyyppeihin. Tutkimuksessa oli myös puutteita, muun muassa mahdollista hoitoaihesekoittuneisuutta sekä eroja eri altistusryhmien seuranta-ajoissa. Seuranta-ajan keskiarvo oli valproaattiryhmän lapsilla 5,0–9,2 vuotta ja lamotrigiini- ja levetirasetaamiryhmän lapsilla 4,8–6,6 vuotta. Kaiken kaikkiaan on mahdollista, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia saaneiden miesten lapsilla on suurentunut hermostollisten kehityshäiriöiden riski. Syy-yhteys valproaattiin ei ole varmistettu. Lisäksi tutkimuksessa ei arvioitu hermostollisten kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, joiden isät ovat lopettaneet valproaatin käytön yli kolme kuukautta ennen hedelmöitystä (jolloin on ehtinyt muodostua uusia siittiöitä, jotka eivät ole altistuneet valproaatille).

Lääkkeen määrääjän on varmuuden vuoksi kerrottava miespotilaalle tästä mahdollisesta riskistä. Potilaan kanssa on myös keskusteltava siitä, että hänen ja hänen mahdollisen

naispuolisen kumppaninsa on otettava huomioon tehokkaan ehkäisyn tarve valproaattihoidon aikana sekä vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Miespotilaiden ei pidä luovuttaa siittiöitä hoidon aikana eikä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkkeen määrääjän on säännöllisesti arvioitava miespotilaan valproaattihoitoa, jotta voidaan määrittää, onko valproaatti potilaalle sopivin hoito. Jos miespotilas suunnittelee lapsen hankkimista, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ja keskusteltava niistä miespotilaan kanssa. Jokaisen potilaan tilanne on arvioitava yksilöllisesti. Tarvittaessa on hyvä konsultoida erikoislääkäriä, jolla on kokemusta <epilepsian> <kaksisuuntaisen mielialahäiriön> <migreenin> hoidosta.

Imetys

[...]

Hedelmällisyys

[...]

Pakkausseloste

[...]

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X-valmistetta

[...]

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tärkeää tietoa naisille

Kaksisuuntainen mielialahäiriö <ja> <migreeni>

- Sinun ei pidä käyttää <Kauppanimi>-valmistetta kaksisuuntaisen mielialahäiriön <eikä> <migreenin> hoitoon, jos olet raskaana.
- Sinun ei pidä käyttää <Kauppanimi>-valmistetta kaksisuuntaisen mielialahäiriön <eikä> <migreenin> hoitoon, jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen ilman, että käytät tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää koko <Kauppanimi>-hoidon ajan. Älä lopeta <Kauppanimi>-valmisteen tai ehkäisyn käyttöä, ennen kuin keskustele asiasta lääkärin kanssa. Lääkäri kertoo sinulle lisätietoja.

Epilepsia

- Sinun ei pidä käyttää <Kauppanimi>-valmistetta epilepsian hoitoon, jos olet raskaana, paitsi jos mikään muu hoito ei tehoa sinulle.
- Sinun ei pidä käyttää <Kauppanimi>-valmistetta epilepsian hoitoon, jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen ilman, että käytät tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää koko <Kauppanimi>-hoidon ajan. Älä lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttöä tai raskauden ehkäisyä, ennen kuin keskustele asiasta lääkärin kanssa. Lääkäri kertoo sinulle lisätietoja.

Riskit, jos valproaattia käytetään raskauden aikana (riippumatta sairaudesta, johon valproaattia käytetään)

- Kerro lääkärille välittömästi, jos suunnittelet raskautta tai olet raskaana.
- Valproaatin käyttö raskauden aikana sisältää riskin. Riski kasvaa annoksen suurentuessa, mutta kaikki annokset sisältävät riskin, myös silloin, kun valproaattia käytetään epilepsian hoitoon yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.
- Se voi aiheuttaa vakavia synnynnäisiä poikkeavuuksia ja vaikuttaa lapsen syntymän jälkeiseen fyysiseen ja älylliseen kehitykseen lapsen kasvaessa.
- Yleisimmin raportoituja synnynnäisiä poikkeavuuksia ovat selkärankahalkio (jossa selkärangan luut eivät ole kehittyneet kunnolla), kasvojen ja kallon epämuodostumat, sydämen, munuaisten, virtsateiden ja sukupuolielinten epämuodostumat, raajojen puutteet ja useat toisiinsa liittyvät epämuodostumat, jotka vaikuttavat useisiin elimiin ja kehonosiin. Synnynnäiset poikkeavuudet saattavat johtaa vammoihin, jotka saattavat olla vaikeita.
- Valproaatille raskauden aikana altistuneilla lapsilla on raportoitu kuulo-ongelmia ja kuuroutta.
- Valproaatille raskauden aikana altistuneilla lapsilla on ilmoitettu silmien epämuodostumia ja muita samanaikaisia synnynnäisiä epämuodostumia. Nämä silmien epämuodostumat saattavat heikentää näkökykyä.

- Jos käytät valproaattia raskauden aikana, sinulla on muihin naisiin verrattuna suurempi riski saada lapsi, jolla on lääketieteellistä hoitoa vaativia synnynnäisiä poikkeavuuksia. Koska valproaattia on käytetty useiden vuosien ajan, tiedetään, että valproaattia käyttävien naisten vauvoista noin 11 vauvalla 100:sta on synnynnäisiä poikkeavuuksia. Vertailujoukkona epilepsiaa sairastamattomat naiset, joiden vauvoista noin 2–3 vauvalla 100:sta on jokin synnynnäinen poikkeavuus.
- Arvioidaan, että jopa 30–40 %:lla esikouluikäisistä lapsista, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, voi olla ongelmia varhaislapsuuden kehityksessä. Vaikutuksen kohteena olleilla lapsilla voi olla viivettä kävelyssä ja puhumisessa, älylliset kyvyt voivat olla heikommalla kuin muilla lapsilla ja heillä voi olla kieleen ja muistiin liittyviä vaikeuksia.
- Äidin raskausaikana valproaatille altistuneilla lapsilla todetaan autismikirjon häiriöitä useammin ja on jonkin verran näyttöä, että lapsilla saattaa olla suurentunut tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) kehittymisen riski.
- Ennen tämän lääkkeen määräämistä lääkäri selittää sinulle, mitä lapsellesi voi tapahtua, jos tulet raskaaksi valproaatin käytön aikana. Jos päätät myöhemmin, että haluat lapsen, et saa lopettaa lääkitystä tai raskauden ehkäisyä, ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.
- Estrogeenia sisältävät ehkäisytabletit voivat pienentää valproaatin pitoisuutta veressä. Varmista, että keskustelit lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.
- Jos olet valproaattihoitoa saavan tytön vanhempi tai huoltaja, sinun on otettava yhteyttä lääkäriin heti kun valproaattia käyttävän lapsesi kuukautiset alkavat.
- Kysy lääkäriltä foolihapon käytöstä, kun yrität saada lasta. Foolihappo voi pienentää kaikissa raskauksissa esiintyvää selkärankahalkion ja raskauden alkuvaiheen keskenmenon riskiä. On kuitenkin epätodennäköistä, että se vähentäisi valproaatin käyttöön liittyvien synnynnäisten poikkeavuuksien riskiä.

Valitse ja lue sinua koskevat kohdat jäljempänä kuvatuista tilanteista:

- **ALOITAN <KAUPPANIMI>-HOIDON**
- **KÄYTÄN <KAUPPANIMI>-VALMISTETTA ENKÄ SUUNNITTELE LAPSEN HANKINTAA**
- **KÄYTÄN <KAUPPANIMI>-VALMISTETTA JA SUUNNITTELEN LAPSEN HANKINTAA**
- **OLEN RASKAANA JA KÄYTÄN <KAUPPANIMI>-VALMISTETTA**

ALOITAN <KAUPPANIMI>-HOIDON

Jos tämä on ensimmäinen kerta, kun sinulle määrätään <Kauppanimi>-valmistetta, lääkäri selvittää sinulle riskit, jotka kohdistuvat syntymättömään lapseen, jos tulet raskaaksi. Jos olet hedelmällisessä iässä, sinun on huolehdittava, että käytät tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko <Kauppanimi>-hoidon ajan. Puhu lääkärille tai perhesuunnittelukeskuksessa, jos tarvitset ehkäisyyn liittyviä neuvoja.

Tärkeää:

- Raskaus on poissuljettava lääkärin vahvistamalla raskaustestituloksella ennen kuin <Kauppanimi>-hoito aloitetaan.
- Sinun on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää koko <Kauppanimi>-hoidon ajan.
- Sinun on keskusteltava sinulle sopivista raskauden ehkäisymenetelmistä lääkärin kanssa. Lääkäri antaa sinulle tietoa raskauden ehkäisystä ja saattaa ohjata sinut asiantuntijalle ehkäisyneuvontaa varten.
- Sinun täytyy käydä säännöllisesti (vähintään vuosittain) kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai epilepsian <tai> <migreenin> hoitoon perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolla. Käynnin aikana lääkäri varmistaa, että olet ymmärtänyt ja tiedostat kaikki riskit ja ohjeet, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
- Kerro lääkärille, jos haluat saada lapsen.
- Kerro lääkärille heti, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

KÄYTÄN <KAUPPANIMI>-VALMISTETTA ENKÄ SUUNNITTELE LAPSEN HANKINTAA

Jos jatkat <Kauppanimi>-hoitoa etkä suunnittele lapsen hankkimista, varmista, että käytät tehokasta ehkäisymenetelmää ilman keskeytyksiä koko <Kauppanimi>-hoidon ajan. Puhu lääkärille tai perhesuunnittelukeskuksessa, jos tarvitset ehkäisyneuvontaa.

Tärkeää:

- Sinun on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää koko <Kauppanimi>-hoidon ajan.
- Sinun on keskusteltava raskauden ehkäisystä lääkärin kanssa. Lääkäri antaa sinulle tietoa raskauden ehkäisystä ja saattaa ohjata sinut asiantuntijan luokse ehkäisyneuvontaa varten.
- Sinun täytyy käydä säännöllisesti (vähintään vuosittain) kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai epilepsian <tai> <migreenin> hoitoon perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolla. Käynnin

aikana lääkäri varmistaa, että olet ymmärtänyt ja tiedostat kaikki riskit ja ohjeet, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.

- Kerro lääkärille, jos haluat saada lapsen.
- Kerro lääkärille heti, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

KÄYTÄN <KAUPPANIMI>-VALMISTETTA JA SUUNNITTELEN LAPSEN HANKINTAA

Jos suunnittelet lapsen hankintaa, varaa ensin aika lääkärin vastaanotolle.

Älä lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttöä tai raskauden ehkäisyä, ennen kuin olet keskustellut siitä lääkärin kanssa. Lääkäri kertoo sinulle lisätietoja.

Valproaattia käyttäneiden äitien lapsilla on suuri riski saada synnynnäisiä poikkeavuuksia ja kehityshäiriöitä, jotka voivat olla vauvoja merkittävästi vammauttavia. Lääkäri ohjaa sinut kaksisuuntaisen mielialahäiriön<, migreenin> tai epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin luokse, jotta vaihtoehtoista hoitoa voidaan arvioida varhaisessa vaiheessa. Erikoislääkäri voi tehdä useita toimia, jotta raskautesi etenee mahdollisimman tasaisesti ja sinuun ja syntymättömään lapseesi kohdistuvat riskit pienenevät mahdollisimman paljon.

Erikoislääkäri saattaa päättää <Kauppanimi>-valmisteen annoksen muuttamisesta tai vaihdosta toiseen lääkkeeseen tai <Kauppanimi>-hoidon lopettamisesta kauan ennen kuin tulet raskaaksi, jotta varmistetaan, että sairautesi tila on vakaa.

Kysy lääkäriltä foolihapon käytöstä, kun suunnittelet lapsen hankintaa. Foolihappo voi pienentää kaikissa raskauksissa esiintyvää selkärankahalkion ja raskauden alkuvaiheen keskenmenon riskiä. On kuitenkin epätodennäköistä, että se vähentäisi valproaatin käyttöön liittyvien synnynnäisten poikkeavuuksien riskiä.

Tärkeää:

- Älä lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttöä ilman, että lääkäri neuvoo sinua tekemään niin.
- Älä lopeta raskauden ehkäisyä, ennen kuin olet puhunut lääkärille ja olette yhdessä suunnitelleet, miten takaatte, että sairautesi pysyy hallinnassa ja lapseen kohdistuvat riskit ovat mahdollisimman pienet.
- Varaa ensin aika lääkärin vastaanotolle. Käynnin aikana lääkäri varmistaa, että olet ymmärtänyt ja tiedostat kaikki riskit ja ohjeet, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
- Lääkäri yrittää vaihtaa sinulle toisen lääkkeen tai lopettaa <Kauppanimi>-hoidon kauan ennen kuin tulet raskaaksi.
- Varaa kiireellinen aika lääkärille, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

OLEN RASKAANA JA KÄYTÄN <KAUPPANIMI>-VALMISTETTA

Älä lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttöä ilman, että lääkäri neuvoo sinua tekemään niin, koska sairautesi tila saattaa huonontua. Varaa kiireellinen aika lääkärin vastaanotolle, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana. Lääkäri kertoo sinulle lisätietoja.

Valproaattia käyttäneiden äitien lapsilla on suuri riski saada synnynnäisiä poikkeavuuksia ja kehityshäiriöitä, jotka voivat olla vauvoja merkittävästi vammauttavia.

Sinut ohjataan kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin luokse vaihtoehtoisen hoidon arvioimiseksi.

Poikkeuksellisesti, jos <Kauppanimi> on ainoa käytettävissä oleva hoitovaihtoehto raskauden aikana, sinua seurataan hyvin tarkasti sekä sairaustilasi hallitsemiseksi että syntymättömän lapsesi kehityksen suhteen. Sinä ja kumppanisi voitte saada neuvontaa ja tukea raskaudenaikaisen valproaattialtistuksen vuoksi.

Kysy lääkäriltä foolihapon käytöstä. Foolihappo voi pienentää kaikissa raskauksissa esiintyvää selkärankahalkion ja raskauden alkuvaiheen keskenmenon riskiä. On kuitenkin epätodennäköistä, että se vähentäisi valproaatin käyttöön liittyvien synnynnäisten poikkeavuuksien riskiä.

Tärkeää:

- Varaa kiireellinen aika lääkärille, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.
- Älä lopeta <Kauppanimi>-valmisteen käyttöä ilman, että lääkäri neuvoo sinua tekemään niin.
- Varmista, että sinut ohjataan epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai> <migreenin> hoitoon perehtyneelle erikoislääkärille vaihtoehtoisen hoidon tarpeen arvioimiseksi.

- Sinun on saatava perusteellista neuvontaa <Kauppanimi>-valmisteen raskaudenaikaisen käytön riskeistä, mukaan lukien sen lapsille synnynnäisiä epämuodostumia ja fyysisiä ja älyllisiä kehityshäiriöitä aiheuttavasta vaikutuksesta.
- Varmista, että sinut ohjataan erikoislääkärille raskaudenaikaista seurantaan varten epämuodostumien mahdollisen esiintymisen havaitsemiseksi.

[Seuraava virke on muokattava kansallisten vaatimusten mukaiseksi.]

Varmista, että luet lääkäriltä saamasi potilasoppaan. Lääkäri käy läpi kanssasi vuosittaisen riskien hyväksymislomakkeen ja pyytää sinua allekirjoittamaan ja säilyttämään sen. Saat myös apteekista potilaskortin, joka muistuttaa sinua valproaatin riskeistä raskauden aikana.

<Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy <lääkäriltä> < tai> <apteekista> neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.>

Tärkeää tietoa miespotilaille

Mahdolliset riskit, jotka liittyvät valproaatin käyttöön hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana

Eräs tutkimus viittaa siihen, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia saaneiden isien lapsilla on mahdollinen liikehäiriöiden ja psyykkisen kehityksen häiriöiden (varhaislapsuuden kehitysongelmien) riski. Tässä tutkimuksessa valproaattia saaneiden isien lapsista noin viidellä sadasta oli tällaisia häiriöitä, kun taas lamotrigiinia tai levetirasetaamia (muita lääkkeitä, joita voidaan käyttää sairautesi hoitoon) saaneiden isien lapsilla niitä oli noin kolmella sadasta. Valproaattihoidon vähintään 3 kuukautta (uusien siittiöiden muodostumiseen tarvittava aika) ennen hedelmöitystä lopettaneiden isien lapsiin kohdistuvaa riskiä ei tiedetä. Tutkimukseen liittyy puutteita. Ei siis ole varmaa, johtuuko tässä tutkimuksessa havaittu suurentunut liikehäiriöiden ja psyykkisen kehityksen häiriöiden riski valproaatista. Tutkimus ei ollut riittävän suuri täsmentämään, minkä tyyppisten liikehäiriöiden ja psyykkisen kehityksen häiriöiden riski saattaa olla suurentunut näillä lapsilla.

Varmuuden vuoksi lääkäri keskustelee kanssasi

- **valproaattia käyttävien isien lapsiin kohdistuvasta mahdollisesta riskistä**
- **tarpeesta harkita tehokkaan ehkäisyn käyttöä sinulle ja naispuoliselle kumppanillesi hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen**
- **tarpeesta keskustella lääkärin kanssa ennen ehkäisyn lopettamista, kun suunnittelet lapsen hankkimista**
- **mahdollisuudesta käyttää muita valmisteita sairautesi hoitoon yksilöllisen tilanteesi mukaan.**

Älä luovuta siittiöitä valproaatin käytön aikana ja kolmeen kuukauteen valproaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos harkitset lapsen hankkimista.

Jos naispuolinen kumppanisi tulee raskaaksi, kun olet käyttänyt valproaattia hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana, ja sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin. Älä lopeta hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat pahentua.

Säännölliset tapaamiset lääkkeen määränneen lääkärin kanssa ovat tarpeen. Näillä käynneillä lääkäri keskusteleo kanssasi valproaatin käyttöön liittyvistä varotoimista sekä mahdollisuudesta käyttää muita valmisteita sairautesi hoitoon yksilöllisen tilanteesi mukaan.

Varmista, että luet lääkäriltä saamasi potilasoppaan. Saat myös apteekista potilaskortin, joka muistuttaa sinua valproaattiin liittyvistä mahdollisista riskeistä.

3. Miten <Kauppanimi>-valmistetta otetaan

[...]

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

<Kauppanimi>-hoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian <tai> <kaksisuuntaisen mielialahäiriön> <tai> <migreenin> hoidosta.

Miespotilaat

Suositellaan, että <Kauppanimi>-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo erikoislääkäri, jolla on kokemusta epilepsian <tai> kaksisuuntaisen mielialahäiriön <tai> migreenin> hoidosta – ks. kohta 2, Tärkeää tietoa miespotilaille.

Liite III
Myyntiluvan ehdot

Valproaattia tai valproaatin kaltaisia lääkeaineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehdot

Myyntiluvan haltijan on täytettävä seuraavat ehdot mainittuun määräaikaan mennessä:

Valproaatin kaltaisia lääkeaineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on tehtävä uusi myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus. Tästä tutkimuksesta saadaan lisäanalyysien tulokset, joita on pyydetty EUPAS34201-tutkimuksen tulosten arvioinnin yhteydessä. Tavoitteena on tutkia tarkemmin isän kautta tapahtuneen valproaatille altistumisen yhteyttä lasten synnynnäisten epämuodostumien ja neurologisten kehityshäiriöiden (mukaan lukien autismin) riskiin. Tutkimussuunnitelma on toimitettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle (PRAC) direktiivin 2001/83/EY artiklan 107n 1 kohdan mukaisesti: Tutkimuksen loppuraportti on toimitettava PRAC:lle:	6 kuukauden kuluessa CMDh:n lausunnosta / komission päätöksestä. 1 vuoden kuluessa tutkimussuunnitelman hyväksymisestä.
Valproaatin kaltaisia lääkeaineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on laadittava ja toimitettava koulutusmateriaalit, jotka sisältävät sovitut keskeiset asiat. Näiden materiaalien avulla on varmistettava, että lääkettä määräävät lääkärit ovat tietoisia mahdollisesta riskistä, joka liittyy valproaatille altistumiseen isän kautta, ja että potilaat ymmärtävät tämän riskin. Materiaalit on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3 kuukauden kuluessa CMDh:n lausunnosta / komission päätöksestä.
Kaikkien myyntiluvan haltijoiden on päivitettävä riskienhallintasuunnitelmansa ja toimitettava se asianmukaisen menettelyn kautta kansallisille toimivaltaisille viranomaisille. Riskienhallintasuunnitelmassa on kerrottava - että lapsiin, joiden isät ovat saaneet valproaattia ennen hedelmöitystä, kohdistuu tärkeä mahdollinen neurologisten kehityshäiriöiden riski - että isiä koskeva luokan 1 myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus on valmistunut - uudesta luokan 1 tutkimuksesta, jossa tutkitaan tarkemmin isän kautta tapahtuneen valproaatille altistumisen yhteyttä lasten synnynnäisten epämuodostumien ja neurologisten kehityshäiriöiden (mukaan lukien autismin) riskiin	3 kuukauden kuluessa CMDh:n lausunnosta / komission päätöksestä.

- seuraavista uusista riskien minimoimiseksi tehtävistä lisätoimenpiteistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön miespotilailla: - o potilasopas miespotilaille - o terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun oppaan päivitetty pohjaversio - o potilaskortin päivitetty pohjaversio.	
---	--

Liite IV

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2024
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.3.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	9.5.2024