

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het PRAC (*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* [Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking]) voor het niet-interventionele verplichte PASS (*Post-Authorisation Safety Study* [veiligheidsstudie na vergunning])-eindrapport voor het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof valproaat bevat(ten) en waar het PASS-eindrapport betrekking op heeft, zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Na bestudering van de resultaten van het eindrapport van de veiligheidsstudie na vergunning (PASS), opgelegd aan de MAH's (*Marketing Authorisation Holders* [houders van een vergunning voor het in de handel brengen]) van valproaathoudende geneesmiddel(en) in de Europese Unie (EU), in het kader van de in 2018 voltooide verwijzing volgens artikel 31, in combinatie met niet-klinische literatuurgegevens tot nu toe, de inbreng van externe belanghebbenden (inclusief vertegenwoordiger van patiëntenverenigingen en organisaties voor medische zorgverleners) en klinische experts die deelnamen aan de wetenschappelijke adviesgroep (*scientific advisory group* [SAG]) neurologie, zoals overeengekomen tijdens de plenaire vergadering van 8-11 januari 2024, heeft het PRAC ermee ingestemd dat:

De resultaten van de populatiegebaseerde, retrospectieve cohortstudie met behulp van databases uit Denemarken (DK), Zweden (SE) en Noorwegen (NO), uitgevoerd om de blootstelling van de vader aan valproaat en het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD) te beoordelen, waaronder autismespectrumstoornissen (ASD), evenals congenitale misvormingen (CM) bij de nakomelingen, suggereren een verhoogd risico op NDD, inclusief ASD, maar geen verschil in het risico op CM bij nakomelingen die via de vader werden blootgesteld aan valproaat in vergelijking met nakomelingen die via de vader werden blootgesteld aan lamotrigine of levetiracetam. Er was een duidelijke tendens voor een verhoogd risico op NDD (inclusief ASD), hoewel niet significant in de drie landen afzonderlijk, in de gegevens van NO, SE en DK samen, en de gecombineerde gegevens uit deze drie landen vertoonden een borderline statistisch significant verhoogd risico. Rekening houdend met de beperkingen van de studie, waaronder mogelijke confounding wegens de indicatie en verschillen in opvolgingstijd tussen de blootstellingsgroepen, alsmede de (beperkte) informatie uit andere bronnen en de input van externe belanghebbenden en klinische experts, is het risico door het PRAC echter als potentieel aangemerkt (d.w.z. dat de causaliteit niet is vastgesteld). Gezien de ernst van de NDD's (inclusief ASD) en de levenslange impact daarvan op kinderen en gezinnen, heeft het PRAC ook geconcludeerd dat de studiebevindingen, inclusief onzekerheden ervan, aan patiënten en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg moeten worden meegedeeld. Daarnaast heeft het PRAC bevestigd dat de huidige beschikbare gegevens toereikend waren om het toepassen van op het risico afgestemde voorzorgsmaatregelen te rechtvaardigen, mede gezien het bevestigde en hogere risico voor kinderen na blootstelling aan valproaat *in utero*. De van klinische experts en belanghebbenden verkregen input ondersteunde ook de conclusie van het PRAC over het verzoek aan de vergunninghouders om de onzekerheid van dit mogelijke risico aan te pakken, via (nieuwe) aanvullende analyses (inclusief subgroepanalyses en stratificatie), als onderdeel van een nieuwe PASS van categorie 1 met aangepaste mijlpalen.

In het licht van al het bovenstaande heeft het PRAC met betrekking tot mannelijke patiënten aanbevolen om **de productinformatie** van geneesmiddelen die valproaat bevatten **bij te werken** met:

- Aanbevolen wordt dat een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie, <of> bipolaire stoornissen <of migraine> de behandeling met valproaat start en opvolgt. Specialisten zijn zich over het algemeen het beste bewust van voorschrijfvoorwaarden en ze zijn het beste in staat om,

in geval van een kinderwens, de noodzaak om een behandeling met valproaat te starten of voort te zetten, dan wel om over te schakelen naar andere medicatie, te (her)beoordelen.

- De noodzaak van een regelmatige beoordeling door een specialist om te evalueren of valproaat (nog steeds) de meest geschikte behandeling is en om de mannelijke patiënt te herinneren aan het mogelijke risico op NDD (inclusief ASD) met valproaat bij gebruik tijdens de conceptie en te praten over de kinderwens bij een mannelijke patiënt. De noodzaak en frequentie van een dergelijke beoordeling kunnen worden bepaald door de patiënt en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, rekening houdend met de behoefte van de patiënt en de individuele omstandigheden.
- Informatie over het mogelijke risico op NDD bij de nakomelingen van vaders die rond de conceptieperiode valproaat gebruiken, inclusief de aanbeveling voor voorschrijvers om patiënten te informeren over het mogelijke risico; de noodzaak bespreken om doeltreffende anticonceptie te overwegen bij mannelijke patiënten die valproaat gebruiken (en hun vrouwelijke partner); mannelijke patiënten adviseren om hun specialist te raadplegen wanneer ze van plan zijn om een kind te verwekken en voordat ze stoppen met anticonceptie; en om de mogelijkheid van behandelingsalternatieven te overwegen indien de mannelijke patiënten die valproaat gebruiken van plan zijn om een kind te verwekken. Mannelijke patiënten moet ook worden geadviseerd om geen sperma te doneren tijdens de behandeling met valproaat en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling.
- Voorlichtingsmaterialen worden beschikbaar gesteld voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiënten. Mannelijke patiënten die valproaat gebruiken, dienen een patiëntengids te krijgen.

Het PRAC heeft ook de volgende **aanvullende risicobeperkende maatregelen** aanbevolen:

- Om de bestaande gids voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bij te werken met een speciaal gedeelte over mannelijke patiënten, om beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg te informeren over het mogelijke risico op NDD (inclusief ASD) na blootstelling van de vader aan valproaat, alsmede om de adviezen bij te werken die aan mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners worden gegeven. Een bijgewerkte Engelse 'Core version of the HCP guide' (basisversie van de gids voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg) met een speciaal gedeelte over het gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten wordt door de commissie goedgekeurd, als aanvulling op de huidige versie, gericht op het zwangerschapspreventieprogramma voor meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden.
- Om de patiëntenkaart voor valproaat bij te werken met informatie over het mogelijke risico op NDD na blootstelling van de vader aan valproaat. Deze kaart, bevestigd aan de buitenverpakking, waarborgt dat informatie aan alle patiënten wordt aangeboden telkens wanneer valproaat wordt verstrekt. Daarnaast helpt het apothekers om patiënten te herinneren aan de risico's die gepaard gaan met het product, zonder de noodzaak om zelf materialen te verspreiden.
- Een nieuwe, speciale gids voor mannelijke patiënten die als uitgangspunt dient en faciliterend werkt voor het bespreken van de risico's. Aangezien slechts beperkte informatie kon worden opgenomen op de bestaande patiëntenkaart, achtte het PRAC het van cruciaal belang dat patiënten goed geïnformeerd worden over het mogelijke risico voor de nakomelingen wanneer valproaat rond het moment van conceptie wordt gebruikt en advies krijgen over hoe dit risico kan worden geminimaliseerd. In de patiëntengids moeten het beschikbare bewijs, de onzekerheden over het risico en de gedetailleerde overwegingen voor het gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten worden uitgelegd. Aangezien de voornaamste punten die dit voorlichtingsmateriaal (EM) voor

mannen moet bevatten, verschillen van die in het materiaal voor vrouwen, werd een afzonderlijke gids voor mannelijke patiënten door het PRAC noodzakelijk geacht.

Het PRAC beveelt aan om een **DHPC** (*Direct Healthcare Professional Communication* [Directe communicatie met beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg]) te verspreiden onder beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg om hen te informeren over het mogelijke risico van valproaat bij mannelijke patiënten, de noodzaak om huidige mannelijke valproaatgebruikers te informeren over het mogelijke risico en de noodzaak om een behandelingsbeoordeling bij deze mannelijke patiënten te overwegen, en de voorgestelde aanbevelingen en updates van patiënteninformatie.

Alle vergunninghouders moeten binnen 3 maanden na voltooiing van de procedure EMEA-H-N-PSR-J-0043 een bijgewerkt RMP (*Risk Management Plan* [Risicobeheersplan]) indienen om aan te geven dat bij de vader een PASS is uitgevoerd, dat de resultaten van deze studie en alle standaard en aanvullende RMM's (*Risk Minimisation Measures* [risicobeperkende maatregelen]) die door het PRAC in de huidige procedure zijn goedgekeurd, dienovereenkomstig worden weergegeven. De nieuwe PASS van categorie 1, zoals hierboven aanbevolen, moet ook in het document worden opgenomen.

Verdere acties voor de vergunninghouders:

- De houders van een vergunning voor het in de handel brengen (MAH's) krijgen het dringende advies om de resultaten van deze PASS in een wetenschappelijk tijdschrift te publiceren, aangezien het delen van de studieresultaten nuttig en relevant zou kunnen zijn voor toekomstig onderzoek.
- Met betrekking tot de aanvullende analyses moet een studieprotocol worden verstrekt voor beoordeling en goedkeuring door het PRAC binnen 6 maanden na voltooiing van de huidige procedure. De aanvullende analyses moeten worden uitgevoerd als onderdeel van een nieuwe PASS van categorie 1, waarbij de vragen in het AR (*Assessment Report* [Beoordelingsrapport]) van het PRAC worden beantwoord.

Verdere acties voor nationale bevoegde autoriteiten (NCA):

Om de aandacht hiervoor in de klinische praktijk te vergroten, kunnen de NCA bijkomende hulpmiddelen (zoals relevante tijdschriften) en initiatieven op maat overwegen op nationaal niveau om de verspreiding van informatie over het mogelijke risico op NDD bij kinderen van vaders die met valproaat worden behandeld en het advies voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiënten te bevorderen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof valproaat bevatten en waar het PASS-eindrapport betrekking op heeft, is de CMD(h) van mening dat de baten-ricoverhouding van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de hierboven voorgestelde wijzigingen worden aangebracht.

De CMD(h) heeft als standpunt dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten waarop dit PASS-eindrapport betrekking heeft, moet(en) worden gewijzigd.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof valproaat bevatten, worden aanbevolen, in rubrieken 4.2, 4.4 en 4.6 van de SmPC en rubriek 2 en 3 van de bijsluiters (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

[...]

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

[...]

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden

<Fantasiennaam> dient te worden opgestart en opgevolgd door een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie, <of> bipolaire stoornissen of <migraine>. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

Valproaat wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voordeel en risico moeten zorgvuldig worden heroverwogen bij regelmatige beoordelingen van de behandeling.

Valproaat dient bij voorkeur als monotherapie en in de laagste werkzame dosis te worden voorgeschreven, indien mogelijk als formulering met verlengde afgifte. De dagelijkse dosis moet worden opgesplitst in ten minste twee enkelvoudige doses (zie rubriek 4.6).

Mannen

Aanbevolen wordt dat een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie, <of> bipolaire stoornissen <of migraine> de behandeling met <fantasiennaam> start en opvolgt (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Nierinsufficiëntie

[...]

Wijze van toediening

[...]

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschapspreventieprogramma

Valproaat heeft een hoog risico op teratogene effecten, en kinderen die *in utero* worden blootgesteld aan valproaat lopen een groot risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek 4.6).

<Fantasiennaam> is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

Behandeling van epilepsie

- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.3 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Behandeling van bipolaire stoornissen <en als profylaxe voor migraineaanvallen>

- tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver dient te verzekeren dat

- de individuele omstandigheden van elke patiënt worden geëvalueerd, waarbij de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, om de behandelingsopties met haar te bespreken en om te verzekeren dat zij de risico's en de noodzakelijke maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- de mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- de patiënt het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en erkent, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan initiatie van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie (kijk voor meer informatie in de subrubriek anticonceptie in dit kader) te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste eenmaal per jaar) beoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen <of migraine>.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zo snel mogelijk contact op te nemen met haar arts als zij zwanger wil worden, om zeker te zijn van een tijdig overleg en het overstappen naar alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.
- de patiënt de noodzaak begrijpt dringend met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap.
- de patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft ontvangen.
- de patiënt heeft aangegeven dat zij de risico's van het gebruik van valproaat begrijpt en welke noodzakelijke voorzorgsmaatregelen daarmee samenhangen (Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Depakine met u besproken zijn).

Deze voorwaarden zijn ook van toepassing voor vrouwen die momenteel niet seksueel actief zijn, tenzij de voorschrijver meent dat er overtuigende redenen zijn om aan te nemen dat er geen risico is op zwangerschap.

Meisjes

- De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes de noodzaak begrijpen om contact op te nemen met de specialist zodra het meisje dat valproaat gebruikt de menarche heeft bereikt.
- De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes die de menarche hebben bereikt, duidelijk worden voorgelicht over het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen, inclusief de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.
- Bij patiënten die de menarche hebben bereikt, dient de voorschrijvend specialist de noodzaak voor het gebruik van valproaat jaarlijks opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen. Als valproaat de enige geschikte behandeling is, dienen de noodzaak van het gebruik van effectieve anticonceptie en alle andere voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma te worden besproken. De specialist dient al het mogelijke te ondernemen om meisjes te laten overstappen op een alternatieve behandeling voordat zij volwassen worden.

Zwangerschapstest

Een zwangerschap dient uitgesloten te worden voor het starten van de behandeling met valproaat. Start niet met een behandeling met valproaat bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een negatief resultaat van een zwangerschapstest (zwangerschapstest op plasma), bevestigd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, om onbedoeld gebruik tijdens zwangerschap uit te sluiten.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en valproaat voorgeschreven krijgen, dienen zonder onderbreking effectieve anticonceptie te gebruiken voor de gehele duur van de behandeling met valproaat. Deze patiënten dienen duidelijke informatie te ontvangen over het voorkomen van zwangerschap en moeten worden doorverwezen voor advies over anticonceptiemiddelen indien zij geen effectieve anticonceptie gebruiken. Ten minste één effectieve anticonceptiemethode (bij voorkeur een gebruikersonafhankelijke vorm zoals een intra-uteriene methode of implantaat) of twee aanvullende vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, dienen te worden gebruikt.

Bij elk geval dienen de individuele omstandigheden in overweging te worden genomen bij het kiezen van een anticonceptiemethode, waarbij de patiënt aan het gesprek dient deel te nemen, om zeker te zijn van haar betrokkenheid en instemming met de gekozen methode. Zelfs bij het optreden van amenorroe dient de patiënt het advies over effectieve anticonceptie op te volgen.

Producten die oestrogeen bevatten

Gelijktijdig gebruik van producten die oestrogeen bevatten, waaronder hormonale anticonceptie die oestrogeen bevat, kan mogelijk leiden tot een afname van de doeltreffendheid van valproaat (zie rubriek 4.5). Voorschrijvers dienen de klinische respons (beheer van epileptische aanvallen of stemmingswisselingen) te controleren wanneer men oestrogeenbevattende producten initieert of stopzet. Anderzijds, valproaat leidt niet tot een afname in de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie.

Jaarlijkse beoordelingen van de behandeling door een specialist

De specialist dient ten minste eenmaal per jaar te beoordelen of valproaat nog de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist dient het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Depakine met u besproken zijn" te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Zwangerschapsplanning

Voor de indicatie epilepsie: als een vrouw zwanger wil worden, dient een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen. Al het mogelijke dient te worden gedaan om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie (zie rubriek 4.6). Als overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproaat voor het ongeboren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming omtrent gezinsplanning.

Voor de indicatie bipolaire stoornissen <en> <migraine>: als een vrouw zwanger wil worden, dient men een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornissen <en> <migraine> te raadplegen en dient men de behandeling met valproaat stop te zetten en zo nodig over te stappen op een alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.

In het geval van zwangerschap

Als een vrouw zwanger wordt terwijl zij valproaat gebruikt, dient zij onmiddellijk te worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve opties in overweging te nemen. Zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met <teratologie> {aan te passen afhankelijk van het gezondheidszorgsysteem} voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap (zie rubriek 4.6).

De apotheker dient te verzekeren dat

- de Patiëntenkaart wordt verstrekt bij iedere afgifte van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.
- de patiënt wordt geadviseerd om, in geval van een geplande of vermoede zwangerschap, niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk contact op te nemen met een specialist.

Educatief materiaal

Om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te helpen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te voorkomen, heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen educatief materiaal ter beschikking gesteld, als ondersteuning voor de waarschuwingen en om richtlijnen te bieden voor het gebruik van valproaat door vrouwen die zwanger kunnen worden, alsmede de details van het zwangerschapspreventieprogramma. Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en die valproaat gebruiken, dienen een Informatiefolder voor de Patiënt en een Patiëntenkaart te ontvangen.

Een "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Depakine met u besproken zijn" dient te worden gebruikt bij initiatie van de behandeling en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat door de specialist.

Gebruik bij mannelijke patiënten

Een retrospectieve observationele studie suggereert een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD's) bij kinderen van mannen die met valproaat zijn behandeld in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie, in vergelijking met die van mannen die met lamotrigine of levetiracetam zijn behandeld (zie rubriek 4.6).

Als voorzorgsmaatregel moeten voorschrijvers mannelijke patiënten informeren over dit mogelijke risico (zie rubriek 4.6) en de noodzaak bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, inclusief voor de vrouwelijke partner, tijdens het gebruik van valproaat en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig door hun voorschrijver worden beoordeeld om te kijken of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt blijft. Voor mannelijke patiënten die van plan zijn om een kind te verwekken, moeten geschikte behandelingsalternatieven worden overwogen en met hen worden besproken. Individuele omstandigheden moeten per geval worden beoordeeld. Het wordt aanbevolen om advies in te winnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van <epilepsie> <bipolaire stoornissen> <of> <migraine>, indien van toepassing.

Er zijn voorlichtingsmaterialen beschikbaar voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en mannelijke patiënten. Mannelijke patiënten die valproaat gebruiken, dienen een patiëntengids te krijgen.

[...]

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

[...]

Teratogeniciteit en effecten op de ontwikkeling **door blootstelling in utero**

Risico van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap

Bij vrouwen worden zowel de monotherapie met valproaat als de polytherapie met valproaat, met inbegrip van andere anti-epileptica, vaak in verband gebracht met abnormale uitkomsten van de zwangerschap. De beschikbare gegevens tonen een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij zowel de monotherapie als polytherapie met valproaat in vergelijking met de populatie die niet werd blootgesteld aan valproaat. Bij valproaat is aangetoond dat het bij diersoorten en de mens de placentabarière passeert (zie rubriek 5.2).

Bij dieren: er werden teratogene effecten aangetoond bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3).

*Congenitale misvormingen **door blootstelling in utero***

[...]

*Neurologische ontwikkelingsstoornissen **door blootstelling in utero***

[...]

Indien een vrouw zwanger wil worden

[...]

Zwangere vrouwen

[...]

Risico's voor de neonat

[...]

Mannen en het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die met valproaat zijn behandeld in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie

Een retrospectieve observationele studie in 3 Scandinavische landen suggereert een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD's) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar) van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie werden behandeld met valproaat als monotherapie, in vergelijking met mannen die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie, met een gepoolde aangepaste hazardratio (HR) van 1,50 (95%-BI: 1,09-2,07). Het aangepaste cumulatieve risico op NDD's varieerde tussen 4,0% en 5,6% in de valproaatgroep versus tussen 2,3% en 3,2% in de samengestelde lamotrigine/levetiracetam-groep. De studie was niet groot genoeg om verbanden met specifieke NDD-subtypen te onderzoeken en de beperkingen van de studie omvatten mogelijke versturende effecten per indicatie en verschillen in opvolgingstijd tussen blootstellingsgroepen. De gemiddelde opvolgingstijd van kinderen in de valproaatgroep varieerde tussen 5,0 en 9,2 jaar in vergelijking met 4,8 en 6,6 jaar voor kinderen in de lamotrigine/levetiracetam-groep. Over het algemeen is een verhoogd risico op NDD's mogelijk bij kinderen van vaders die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat zijn behandeld. De oorzakelijke rol van valproaat is echter niet bevestigd. Daarnaast beoordeelde de studie niet het risico op NDD's bij kinderen van mannen die langer dan 3 maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat stopten (d.w.z. dat er nieuwe spermatogenese zonder blootstelling aan valproaat mogelijk was).

Als voorzorgsmaatregel moeten voorschrijvers mannelijke patiënten informeren over dit mogelijke risico en de noodzaak bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, inclusief voor de vrouwelijke partner, tijdens het gebruik van valproaat en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig door hun voorschrijver worden beoordeeld om te kijken of valproaat de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. Voor mannelijke patiënten die van plan zijn om een kind te verwekken, moeten geschikte behandelingsalternatieven worden overwogen en met hen worden besproken. Individuele omstandigheden moeten per geval worden beoordeeld. Het wordt aanbevolen om advies in te winnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van <epilepsie> <bipolaire stoornissen> <of> <migraine>, indien van toepassing.

Borstvoeding

[...]

Vruchtbaarheid

[...]

Bijsluiter

[...]

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

[...]

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Belangrijk advies voor vrouwen

Bipolaire stoornis <en> <migraine>

- Als u zwanger bent mag u <Fantasiernaam> niet gebruiken voor bipolaire stoornis <en> <migraine>.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, mag u voor bipolaire stoornis <en> <migraine> <Fantasiernaam> niet gebruiken, tenzij u een doeltreffende anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddel) gebruikt tijdens uw hele behandeling met <Fantasiernaam>. Stop niet met <Fantasiernaam> of met uw anticonceptie, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal bijkomende aanbevelingen geven.

Epilepsie

- Als u zwanger bent, gebruik <Fantasiennaam> dan niet tegen uw epilepsie. Behalve als er echt geen andere behandeling bij u werkt.
- Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met <Fantasiennaam> een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Anders mag u <Fantasiennaam> niet gebruiken tegen uw epilepsie. Stop niet ineens met het gebruik van <Fantasiennaam> of uw voorbehoedsmiddel, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal u bijkomende aanbevelingen geven.

De risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap (het maakt daarbij niet uit waar u dit middel voor gebruikt):

- Als u zwanger wilt worden, of als u denkt dat u zwanger bent, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken.
- Valproaat houdt een risico in indien het tijdens de zwangerschap wordt ingenomen. Hoe hoger de dosis, hoe hoger de risico's, maar alle doses houden een risico in, ook wanneer valproaat wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie.
- Het kan ernstige geboortedefecten veroorzaken en de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van het kind tijdens zijn groei na de geboorte beïnvloeden.
- De vaakst gemelde geboortedefecten zijn onder meer *spina bifida* (waarbij de botten van de wervelkolom onvoldoende zijn ontwikkeld); misvormingen van gezicht en schedel; misvormingen van hart, nieren, urinewegen en geslachtsorganen; ledemaatafwijkingen en meerdere gerelateerde misvormingen van verschillende organen en delen van het lichaam. Geboortedefecten kunnen leiden tot beperkingen die mogelijk ernstig kunnen zijn.
- Er zijn gehoorproblemen of doofheid gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat.
- Er zijn oogmisvormingen gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan valproaat in samenhang met andere aangeboren misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.
- De kans dat u een kind krijgt met een aangeboren afwijking die medisch behandeld moet worden, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Valproaat wordt al jarenlang toegepast. Daardoor is bekend dat bij vrouwen die valproaat gebruiken, ongeveer 11 op de 100 baby's aangeboren afwijkingen hebben. Bij vrouwen zonder epilepsie is dat ongeveer 2-3 op de 100 baby's.
- De kans dat u een kind krijgt met een ontwikkelingsstoornis tijdens de vroege (voorschoolse) ontwikkeling, is 30-40% als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Deze kinderen kunnen later beginnen met lopen en praten, en moeite hebben met leren, taal en geheugen.
- Bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap valproaat gebruikte, wordt vaker een autismespectrumstoornis vastgesteld. Ook zijn er gegevens die erop wijzen dat deze kinderen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van ADHD (een aandachtstekortstoornis; attention-deficit / hyperactivity disorder).
- Uw arts heeft vóór het voorschrijven van dit middel de risico's van valproaat voor een ongeborn kind met u besproken. Als u op een ander moment besluit dat u zwanger wilt worden, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken. Stop niet ineens met het gebruik van Depakine of uw anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel), maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Sommige anticonceptiepillen (anticonceptiepillen die oestrogeen bevatten) kunnen de valproaatspiegels in uw bloed verminderen. Praat met uw arts over de anticonceptiemethode (geboortebeperring) die voor u het meest geschikt is.
- Bent u een ouder of verzorger van een meisje dat valproaat gebruikt, maak dan een afspraak met de behandelend arts zodra zij begint te menstrueren.
- Als u zwanger wilt worden, bespreek dan ook met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* ('open rug') en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Kies hieronder wat voor u geldt, en lees de bijbehorende informatie:

- **IK BEGIN MET DE BEHANDELING MET <FANTASIENNAAM>**
- **IK GEBRUIK <FANTASIENNAAM> EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN**
- **IK GEBRUIK <FANTASIENNAAM> EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN**
- **IK BEN ZWANGER EN IK GEBRUIK <FANTASIENNAAM>**

IK BEGIN MET DE BEHANDELING MET <fantasiennaam>

Als dit de eerste keer is dat u <Fantasienaam> krijgt, heeft uw arts vóór het voorschrijven de risico's met u besproken van valproaat voor een ongeborn kind. Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met <Fantasienaam> een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Als u advies wilt over betrouwbare voorbehoedsmiddelen, bespreek dit dan met uw arts of contacteer een centrum voor gezinsplanning.

Belangrijkste boodschappen:

- Voordat u begint met het gebruik van <Fantasienaam>, moet u zeker zijn dat u niet zwanger bent. Een zwangerschapstest en uw arts moeten dit bevestigen.
- Gebruik een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel) tijdens de hele behandeling met <Fantasienaam>.
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis of epilepsie <of> <migraine>. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK GEBRUIK <fantasienaam> EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN

Gaat u door met het gebruik van <Fantasienaam> en bent u niet van plan zwanger te worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met <Fantasienaam> een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Als u advies wilt over betrouwbare voorbehoedsmiddelen, bespreek dit dan met uw arts of contacteer een centrum voor gezinsplanning.

Belangrijkste boodschappen:

- Gebruik tijdens de hele behandeling met <Fantasienaam> een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel).
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis of epilepsie <of> <migraine>. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK GEBRUIK <fantasienaam> EN IK WIL ZWANGER WORDEN

Als u zwanger wilt worden, maak dan eerst een afspraak met uw arts om dit te bespreken.

Stop niet ineens met het gebruik van <Fantasienaam> of van uw anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal u verder adviseren.

De kans dat u een kind krijgt met een ernstige aangeboren afwijking of ontwikkelingsstoornis, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Uw arts zal u verwijzen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis <migraine> of epilepsie, zodat men in een vroeg stadium alternatieve behandelingsopties kan beoordelen. Ook kan uw specialist samen met u maatregelen nemen om uw zwangerschap zo goed mogelijk te laten verlopen. En maatregelen om eventuele risico's voor u en uw ongeborn kind zo veel mogelijk te beperken.

Uw specialist kan bijvoorbeeld de dosis van <Fantasienaam> aanpassen. Of een ander middel voorschrijven waarnaar u kunt overstappen. Misschien besluit u met uw specialist de behandeling met <Fantasienaam> stop te zetten, lang voordat u zwanger wordt; zo kan dan worden onderzocht of uw aandoening stabiel is.

Als u zwanger wilt worden, bespreek dan ook met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* ('open rug') en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Belangrijkste boodschappen:

- Stop niet ineens met het gebruik van <Fantasienaam>, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Stop niet ineens met uw voorbehoedsmiddel, maar bespreek dit eerst met uw arts. Maak samen met uw arts een plan om ervoor te zorgen dat uw aandoening onder controle is en de risico's voor uw baby beperkt zijn.
- Maak eerst een afspraak met uw arts. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Uw arts zal proberen of u kunt overstappen op een ander geneesmiddel, of zal de behandeling met <Fantasienaam> stopzetten lang voordat u zwanger wordt.
- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK BEN ZWANGER EN IK GEBRUIK <FANTASIENAAM>

Stop niet ineens met het gebruik van <Fantasienaam>, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw aandoening kan anders verslechteren. Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent. Uw arts zal u verder adviseren.

De kans dat u een kind krijgt met een ernstige aangeboren afwijking of ontwikkelingsstoornis, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt.

U zal verwezen worden naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis, of epilepsie, zodat men in een vroeg stadium alternatieve behandelingsopties kan beoordelen.

Als behandeling met <Fantasienaam> voor u de enige optie is tijdens uw zwangerschap, dan wordt uw situatie nauwkeurig gevolgd. Er wordt gevolgd hoe het gaat met uw aandoening en hoe uw ongeboren kind zich ontwikkelt. Mogelijk krijgen u en uw partner ondersteuning bij de aan valproaat blootgestelde zwangerschap.

Bespreek met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* ('open rug') en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Belangrijkste boodschappen:

- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.
- Stop niet ineens met het gebruik van <Fantasienaam>, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Zorg ervoor dat u wordt doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie, of bipolaire stoornis <of > <migraine> om de noodzaak voor alternatieve behandelingsopties te beoordelen.
- U moet grondig advies krijgen over de risico's van <Fantasienaam> tijdens de zwangerschap, waaronder teratogeniciteit (geboortedefecten) en lichamelijke en geestelijke ontwikkelingsstoornissen bij kinderen.
- Zorg ervoor dat u wordt doorverwezen naar een specialist voor prenatale controle om mogelijk optreden van aangeboren afwijkingen op te kunnen sporen.

[De zin hieronder dient te worden aangepast aan de nationale vereisten]

Uw arts zal u een 'Informatiefolder voor de Patiënt' geven. Lees deze goed door. Uw arts zal ook het 'Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Depakine met u besproken zijn' met u doornemen. Uw arts zal u mogelijk vragen dit formulier te ondertekenen en te bewaren. Verder ontvangt u een *Patiëntenkaart* van uw apotheek. Deze *Patiëntenkaart* helpt u herinneren aan de risico's van valproaat tijdens zwangerschap.

<Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker> voordat u dit geneesmiddel gebruikt.>

Belangrijk advies voor mannelijke patiënten

Mogelijke risico's in verband met het gebruik van valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de verwekking van een kind

Een onderzoek wijst op een mogelijk risico op bewegings- en mentale ontwikkelingsstoornissen (problemen met vroege ontwikkeling in de kindertijd) bij kinderen van vaders die in de 3 maanden voorafgaand aan de verwekking met valproaat zijn

behandeld. In dit onderzoek was sprake van dergelijke aandoeningen bij ongeveer 5 op de 100 kinderen van vaders die werden behandeld met valproaat, in vergelijking met ongeveer 3 op de 100 kinderen van vaders die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam (andere geneesmiddelen die kunnen worden gebruikt om uw ziekte te behandelen). Het risico voor kinderen van vaders die 3 maanden (de tijd die nodig is om nieuw sperma te vormen) of langer vóór de verwekking zijn gestopt met de behandeling met valproaat, is niet bekend. De studie heeft beperkingen en daarom is het niet duidelijk of het verhoogde risico op bewegings- en mentale ontwikkelingsstoornissen waar deze studie op wijst, wordt veroorzaakt door valproaat. De studie was niet omvangrijk genoeg om aan te tonen op welke specifieke bewegings- en mentale ontwikkelingsstoornis kinderen een mogelijk risico lopen.

Als voorzorgsmaatregel zal uw arts het volgende met u bespreken:

- **Het mogelijke risico bij kinderen van vaders die met valproaat worden behandeld**
- **De noodzaak om doeltreffende anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) te overwegen voor u en uw vrouwelijke partner tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling**
- **De noodzaak om uw arts te raadplegen wanneer u van plan bent om een kind te verwekken en voordat u met anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) stopt**
- **De mogelijke andere behandelingen die kunnen worden toegepast om uw ziekte te behandelen, afhankelijk van uw individuele situatie**

Doneer geen sperma tijdens het gebruik van valproaat en gedurende 3 maanden na stopzetting van valproaat.

Praat met uw arts als u erover nadenkt om een baby te krijgen.

Als uw vrouwelijke partner zwanger wordt terwijl u valproaat gebruikte in de 3 maanden vóór de verwekking en als u vragen heeft, neem dan contact op met uw arts. Stop niet met uw behandeling zonder dit met uw arts te bespreken. Als u stopt met uw behandeling, kunnen uw symptomen erger worden.

U moet regelmatig afspraken maken met uw voorschrijvende arts. Tijdens dit bezoek zal uw arts de voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruik van valproaat met u bespreken en de mogelijke andere behandelingen die kunnen worden toegepast om uw ziekte te behandelen, afhankelijk van uw individuele situatie.

Zorg ervoor dat u de informatiegids voor patiënten leest die u van uw arts krijgt. Ook krijgt u een patiëntkaart van uw apotheek om u te herinneren aan de mogelijke risico's van valproaat tijdens de zwangerschap.

3. Hoe gebruikt u <fantasienaam>?

[...]

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met <Fantasienaam> dient te worden opgestart en opgevolgd door een arts die gespecialiseerd is in het behandelen van <epilepsie> <of> <bipolaire stoornis> <of> <migraine>.

Mannelijke patiënten

Aanbevolen wordt dat een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie <of> bipolaire stoornis <of migraine> de behandeling met <Fantasienaam> start en opvolgt - zie rubriek 2 Belangrijk advies voor mannelijke patiënten.

Bijlage III

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die valproaat en aanverwante stoffen bevatten

De houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH's) moet/moeten aan de volgende voorwaarde(n) voldoen binnen het vermelde tijdsbestek:

<p>De vergunninghouders van geneesmiddelen met stoffen gerelateerd aan valproaat moeten een nieuwe niet-interventionele veiligheidsstudie uitvoeren na de vergunningverlening, om de resultaten te verstrekken van de aanvullende analyses die worden gevraagd in het kader van de beoordeling van de resultaten van studie EUPAS34201, om het verband tussen blootstelling van de vader aan valproaat en het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen (inclusief autisme) bij de nakomelingen verder te onderzoeken.</p> <p>Protocol dat overeenkomstig artikel 107n (1) van Richtlijn 2001/83/EG bij het PRAC moet worden ingediend:</p> <p>Het definitieve studierapport wordt ingediend bij het PRAC:</p>	<p>Binnen 6 maanden na de positie/beslissing van de CMD(h).</p> <p>Binnen 1 jaar na goedkeuring van het studieprotocol.</p>
<p>De vergunninghouders van geneesmiddelen met stoffen gerelateerd aan valproaat moeten educatieve materialen ontwikkelen en indienen volgens de overeengekomen basiselementen. Deze materialen moeten ervoor zorgen dat voorschrijvers worden geïnformeerd en dat de patiënten het mogelijke risico begrijpen dat gepaard gaat met blootstelling van de vader aan valproaat.</p> <p>Deze moeten worden ingediend bij de nationale bevoegde autoriteiten:</p>	<p>Binnen 3 maanden na de positie/beslissing van het CMD(h).</p>
<p>Alle vergunninghouders moeten hun RMP bijwerken en via een passende procedure indienen bij de relevante nationale bevoegde autoriteiten.</p> <p>Het RMP moet het volgende weerspiegelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die vóór de conceptie met valproaat werden behandeld, als een belangrijk mogelijk risico; - Dat de PASS van categorie 1 bij de vader werd voltooid; - De nieuwe studie van categorie 1 om het verband tussen blootstelling van de vader aan valproaat en het risico op aangeboren afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen (inclusief autisme) bij de nakomelingen verder te onderzoeken. - De bijkomende risicobeperkende maatregelen in verband met het gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten: <ul style="list-style-type: none"> o patiëntengids voor mannelijke patiënten 	<p>Binnen 3 maanden na de positie/beslissing van de CMD(h).</p>

<ul style="list-style-type: none">○ basisversie van de gids voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bijgewerkt○ basisversie van patiëntenkaart bijgewerkt	
--	--

Bijlage IV

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 mei 2024