

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației /autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind raportul final al studiului impus non-intervențional de siguranță post-autorizare (PASS) pentru medicamentul(ele) care conțin substanța activă valproat și cu privire la raportul final PASS, concluziile științifice sunt următoarele.

Luând în considerare rezultatele raportului final al studiului impus non-intervențional de siguranță post-autorizare (PASS), DAPP ale medicamentului(elor) care conțin substanța activă valproat în Uniunea Europeană (UE), în temeiul procedurii de Arbitraj în baza Articolului 31, finalizată în 2018, împreună cu datele non-clinice și din literatura de specialitate până în prezent, contribuția părților externe interesate (inclusiv a reprezentanților pacienților și organizațiilor PDS) și a experților clinicieni care au participat la grupul consultativ științific (GCS) pentru neurologie, după cum s-a convenit în cadrul ședinței plene care a avut loc în perioada 8-11 ianuarie 2024, PRAC a convenit că:

Rezultatele studiului retrospectiv de cohortă din rândul populației, utilizând baze de date din Danemarca (DK), Suedia (SE) și Norvegia (NO), efectuat pentru a evalua expunerea paternă la valproat și riscul de tulburări de neurodezvoltare (TND), inclusiv tulburări de spectru autist (TSA), precum și malformații congenitale (MC) la descendenți, a sugerat un risc crescut de TND, inclusiv TSA, dar nicio diferență cu privire la riscul de MC la descendenții ai căror tați au fost expuși la valproat comparativ cu descendenții ai căror tați au fost expuși la lamotrigină sau levetiracetam. O tendință de creștere a riscului de TND (inclusiv TSA), deși nu este semnificativă în cele trei țări, evaluate individual, a fost vizibilă în datele din NO, SE și DK, iar datele combinate din aceste trei țări au arătat un risc crescut la limita semnificației statistice. Cu toate acestea, luând în considerare limitările studiului, inclusiv posibilele confuzii cauzate de indicație și diferențele privind perioada de urmărire între grupurile de expunere, împreună cu informațiile (limitate) din alte surse și contribuția părților externe interesate și a experților clinici, riscul a fost considerat de PRAC ca fiind unul potențial (adică nu a fost stabilită cauzalitatea).

Luând în considerare gravitatea TND (inclusiv TSA) și impactul lor pe tot parcursul vieții asupra copiilor și familiilor, PRAC a concluzionat, de asemenea, că rezultatele studiului, inclusiv incertitudinile acestora, trebuie comunicate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS), și a confirmat că datele disponibile în prezent au fost suficiente pentru a justifica aplicarea măsurilor de precauție, proporționale cu riscul, având în vedere, de asemenea, riscul confirmat și mai mare pentru copii ca urmare a expunerii *in utero* la valproat. Contribuția obținută de la experții clinici și de la părțile interesate a sprijinit, de asemenea, concluzia PRAC cu privire la solicitarea adresată DAPP de a aborda incertitudinea legată de acest risc potențial, prin intermediul unor (noi) analize suplimentare (inclusiv analize de subgrup și stratificare), ca parte a unui nou studiu PASS de categoria 1, cu reperi corespunzătoare.

Având în vedere toate cele de mai sus, în ceea ce privește pacienții de sex masculin, PRAC a recomandat **actualizarea informațiilor privind medicamentul** pentru medicamentele care conțin valproat pentru a include următoarele:

- se recomandă ca valproatul să fie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei <sau> tulburării bipolare <sau migrenei>. În general, medicii specialiști cunosc cel mai bine condițiile de prescriere și sunt cei mai în măsură să (re)evalueze necesitatea inițierii sau continuării tratamentului cu valproat sau necesitatea de a trece la altă medicație, în cazul dorinței tatălui de a concepe un copil.
- necesitatea unei reevaluări periodice efectuate de către un medic specialist, pentru a evalua dacă valproatul este (încă) cel mai potrivit tratament și pentru a reaminti pacientului de sex masculin despre riscul potențial de TND (inclusiv TSA) cu valproat atunci când este utilizat în timpul concepției și pentru a discuta dacă pacientul de sex masculin dorește sau nu să conceapă un copil. Necesitatea și frecvența unei astfel de reevaluări pot fi decise de către pacient și de profesionistul din domeniul sănătății (PDS), luând în considerare necesitatea pacientului și circumstanțele individuale.

- informații privind riscul potențial de TND la descendenții concepuți de pacienți bărbați care urmează tratament cu medicamente care conțin valproat în perioada de concepție, inclusiv recomandarea ca medicii prescriptori să informeze pacienții cu privire la riscul potențial, să discute despre necesitatea de a lua în considerare mijloacele eficiente de contracepție la pacienții de sex masculin care utilizează valproat (și la partenerele acestora), să sfătuiască pacienții de sex masculin să se adreseze medicului lor specialist atunci când intenționează să conceapă un copil și înainte de a întrerupe contracepția, și de a lua în considerare posibilitatea unor alternative de tratament în cazul în care pacienții de sex masculin care utilizează valproat intenționează să conceapă un copil. De asemenea, pacienții de sex masculin trebuie sfătuiți să nu doneze spermă în timpul tratamentului cu valproat și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului.
- Materialele educaționale sunt puse la dispoziția profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) și a pacienților. Un ghid al pacientului trebuie să fie pus la dispoziția pacienților de sex masculin care utilizează valproat.

PRAC a recomandat, de asemenea, următoarele **măsuri suplimentare de minimizare a riscului**:

- actualizarea ghidului PDS existent, cu o secțiune dedicată pacienților de sex masculin, pentru a informa PDS cu privire la riscul potențial de NDD (inclusiv TSA) în urma expunerii paterne la valproat și la recomandările pe care trebuie să le ofere pacienților de sex masculin și partenerelor de sex feminin ale acestora. Comitetul a convenit asupra unei „versiuni de bază actualizată a ghidului PDS” în limba engleză, cu o secțiune dedicată utilizării valproatului la pacienții de sex masculin, pentru a completa versiunea actuală, axată pe programul de prevenire a sarcinii pentru fete și femei cu potențial fertil.
- actualizarea cardului pacientului care utilizează valproat cu informații privind riscul potențial de TND după expunerea paternă la valproat. Acest card, atașat ambalajului secundar, asigură distribuirea informațiilor către toți pacienții de fiecare dată când se eliberează medicamente care conțin valproat. În plus, acesta le permite farmaciștilor să le reamintească pacienților despre riscurile asociate medicamentului, fără a fi nevoie să distribuie ei înșiși materialele.
- un nou ghid, dedicat pacienților de sex masculin, pentru a-i informa și a facilita o discuție despre riscuri. Deoarece în cardul existent al pacientului ar putea fi incluse numai informații limitate, PRAC a considerat esențial ca pacienții să fie bine informați cu privire la riscul potențial pentru descendenți atunci când se utilizează medicamente care conțin valproat în perioada de concepție și să fie sfătuiți cu privire la modalitatea de minimizare a acestui risc. Ghidul pacientului trebuie să explice dovezile disponibile, incertitudinile cu privire la risc și considerentele detaliate pentru utilizarea valproatului la pacienții de sex masculin. Deoarece mesajele cheie care trebuie adresate în acest material educațional (ME) pentru pacienții de sex masculin diferă de mesajele cheie adresate în materialul pentru pacientele de sex feminin, PRAC a considerat că este necesar un ghid separat pentru pacienții de sex masculin.

PRAC a recomandat distribuirea unei **CDPDS** pentru a informa PDS cu privire la riscul potențial al valproatului la pacienții de sex masculin, necesitatea de a informa pacienții de sex masculin utilizatori de medicamente care conțin valproat cu privire la riscul potențial și necesitatea de a lua în considerare o reevaluare a tratamentului la acești pacienți de sex masculin, precum și la recomandările propuse și la actualizările privind informațiile despre medicament.

Toți DAPP trebuie să depună un PMR actualizat, în termen de 3 luni de la finalizarea procedurii EMEA-H-N-PSR-J-0043, pentru a reflecta faptul că studiul PASS paternal a fost finalizat, iar rezultatele acestui studiu și toate MMR de rutină și suplimentare convenite de PRAC în procedura curentă sunt reflectate în consecință. De asemenea, conform recomandărilor prezentate anterior, noua categorie de studiu 1 PASS trebuie inclusă în document.

Acțiuni suplimentare pentru DAPP:

- DAPP sunt încurajați în mod deosebit să publice rezultatele acestui studiu PASS într-o publicație științifică: împărtășirea rezultatelor studiului ar fi utilă și relevantă pentru cercetările viitoare.
- Referitor la analizele suplimentare, trebuie să se pună la dispoziție un protocol de studiu pentru revizuirea și aprobarea PRAC în termen de 6 luni de la finalizarea procedurii actuale. Analizele suplimentare trebuie efectuate ca parte a unei noi categorii de studiu 1 PASS, adresând întrebările enumerate în raportul de evaluare (RE) PRAC.

Acțiuni suplimentare pentru Autoritățile Naționale Competente (ANC):

Pentru a spori gradul de conștientizare în practica clinică, ANC pot lua în considerare instrumente suplimentare (inclusiv jurnale relevante) și inițiative adaptate la nivel național pentru a încuraja diseminarea informațiilor privind riscul potențial de TND la copii ai căror tați au fost tratați cu medicamente care conțin valproat și recomandările pentru PDS și pacienți.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului privind medicamentul(ele) care conțin substanța activă valproat și vizate de raportul final PASS, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentului(elor) menționate mai sus este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse și detaliate mai sus.

CMDh ajunge la concluzia că trebuie să fie modificată autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a medicamentelor vizate de prezentul raport final PASS.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatului Caracteristicilor Produsului
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Se recomandă următoarele modificări la informațiile referitoare la medicamentele care conțin substanța activă valproat, la secțiunile 4.2, 4.4 și 4.6 din RCP și la secțiunile 2 și 3 din Prospect (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~):

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

[...]

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

[...]

Copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil

Administrarea <Nume inventat> trebuie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei <sau> tulburării bipolare sau <migrenei>. Valproatul nu trebuie utilizat la copiii de sex feminin, adolescente și la femei cu potențial fertil, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate.

Valproatul este prescris și eliberat conform Programului de prevenire a sarcinii pentru valproat (pct. 4.3 și 4.4).

Beneficiul și riscul trebuie atent reevaluate cu ocazia revizuirilor periodice ale tratamentului.

Este de preferat ca valproatul să fie prescris în monoterapie și în doza minimă eficientă, iar, dacă este posibil, într-o formă farmaceutică cu eliberare prelungită. Doza zilnică trebuie administrată divizată, în cel puțin două prize (vezi pct. 4.6).

Pacienți de sex masculin

Se recomandă ca administrarea <Nume inventat> să fie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei <sau> tulburării bipolare <sau migrenei> (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Pacienți cu insuficiență renală

[...]

Mod de administrare

[...]

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Programul de Prevenire a Sarcinii

Valproatul are un potențial teratogen ridicat, iar copiii expuși *in utero* la valproat au un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de neurodezvoltare (vezi pct. 4.6).

<Nume inventat> este contraindicat în următoarele situații:

Tratamentul epilepsiei

- în sarcină, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată de tratament (vezi pct. 4.3 și 4.6).
- la femeile cu potențial fertil, dacă nu sunt respectate condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Tratamentul tulburării bipolare <și profilaxia atacurilor de migrenă>

- în sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.6).
- la femeile cu potențial fertil, dacă nu sunt respectate condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Condițiile programului de prevenire a sarcinii:

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că

- în fiecare caz în parte sunt analizate circumstanțele individuale, invitând pacienta să participe la discuție pentru a-și garanta angajamentul, sunt discutate opțiunile de tratament, iar pacienta înțelege riscurile și măsurile care trebuie luate pentru a reduce la minimum aceste riscuri.
- potențialul de apariție a unei sarcini este evaluat pentru toate pacientele.
- pacienta a înțeles și a luat la cunoștință riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de neurodezvoltare, inclusiv însemnătatea acestor riscuri pentru copiii expuși *in utero* la valproat.
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul acestuia, de câte ori este nevoie.
- pacienta este sfătuită în ceea ce privește contracepția și este capabilă să se conformeze necesității de a utiliza mijloace eficiente de contracepție (pentru mai multe detalii vă rugăm să citiți subpct. Contracepția al acestui avertisment încadrat în chenar), fără întreruperi pe întreaga durată a tratamentului cu valproat.
- pacienta înțelege necesitatea reevaluării periodice a tratamentului (cel puțin anual) de către un medic specialist cu experiență în abordarea terapeutică a epilepsiei sau a tulburării bipolare <sau a migrenei>.
- pacienta înțelege necesitatea de a se adresa medicului său imediat ce intenționează să rămână gravidă, pentru a se asigura faptul că are loc o discuție în timp util și se va schimba tratamentul cu unul alternativ, înainte de concepție și înainte de a renunța la contracepție.
- pacienta înțelege necesitatea de se adresa imediat medicului său în caz de sarcină.
- pacienta a primit ghidul pacientei.
- pacienta a confirmat că a înțeles riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea valproatului (Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor).

Aceste condiții sunt valabile și în cazul femeilor care nu sunt active din punct de vedere sexual la momentul respectiv, cu excepția situației în care medicul prescriptor consideră că sunt argumente ferme care să indice că nu există un risc de apariție a sarcinii.

Copii de sex feminin și adolescente

- Medicii prescriptori trebuie să se asigure că părinții/ tutorii copiilor de sex feminin și adolescentelor înțeleg că trebuie să se adreseze medicului specialist imediat ce apare menarha la copiii de sex feminin și adolescentele care utilizează valproat.
- Medicul prescriptor trebuie să se asigure că părinților/tutorilor copiilor de sex feminin și adolescentelor care au avut menarhă le sunt furnizate informații complete despre riscurile de apariție a malformațiilor congenitale și tulburărilor de neurodezvoltare, inclusiv însemnătatea acestor riscuri pentru copiii expuși *in utero* la valproat.
- La pacientele care au avut menarhă, medicul prescriptor trebuie să reevalueze anual necesitatea tratamentului cu valproat și să ia în considerare opțiuni alternative de tratament. Dacă tratamentul cu valproat este singurul potrivit, este necesară o discuție despre necesitatea de a utiliza metode eficiente de contracepție și despre toate celelalte condiții ale programului de prevenire a sarcinii. Medicul specialist trebuie să depună toate eforturile pentru a găsi o alternativă de tratament pentru copiii de sex feminin și adolescente, până ca acestea să ajungă la vârsta adultă.

Test de sarcină

Înainte de inițierea tratamentului cu valproat trebuie exclusă sarcina. Tratamentul cu valproat nu trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil care nu au un rezultat negativ la testul de sarcină (testul de sarcină din

plasmă), confirmat de către un specialist din domeniul sănătății, pentru a elimina posibilitatea utilizării accidentale în sarcină.

Contracepție

Femeile cu potențial fertil cărora li se prescrie tratament cu valproat trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție, fără întrerupere pe întreaga durată a tratamentului cu valproat. Acestor paciente trebuie să li se furnizeze informații complete în ceea ce privește prevenirea sarcinii și trebuie să fie îndrumate pentru consiliere în materie de contracepție, dacă nu utilizează metode eficiente de contracepție. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficientă de contracepție (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este un dispozitiv intrauterin sau un implant) sau două metode complementare de contracepție, dintre care o metodă tip barieră. În fiecare caz în parte trebuie analizate circumstanțele individuale, atunci când se alege metoda contraceptivă, invitând pacienta să participe la discuție, pentru a-și garanta angajamentul și complianța la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă are amenoree, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contracepția eficientă.

Medicamente care conțin estrogeni

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin estrogeni, inclusiv a contraceptivelor care conțin estrogeni, este posibil să determine scăderea eficacității valproatului (vezi pct. 4.5). Medicii prescriptori trebuie să monitorizeze răspunsul clinic (controlul convulsiilor sau controlul dispoziției) atunci când inițiază sau întrerup tratamentul cu medicamente care conțin estrogeni.

Pe de altă parte, valproatul nu reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Reevaluările anuale ale tratamentului de către medicul specialist

Medicul specialist trebuie să reevalueze cel puțin anual dacă tratamentul cu valproat este cel mai potrivit pentru pacientă. Medicul specialist trebuie să discute despre Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și cu ocazia fiecărei reevaluări anuale și să se asigure că pacienta a înțeles conținutul său.

Planificarea sarcinilor

În ceea ce privește indicația de tratament pentru epilepsie, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu valproat trebuie reevaluat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, care să ia în considerare alte alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, să fie schimbat tratamentul cu o alternativă adecvată (vezi pct. 4.6). Dacă nu este posibilă schimbarea tratamentului, pacienta trebuie consiliată în ceea ce privește riscurile tratamentului cu valproat pentru făt, pentru a o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

În ceea ce privește indicațiile de tratament pentru tulburarea bipolară <și> <migrenă>, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare <și> <migrenă>, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și, dacă este necesar, schimbat cu un alt tratament înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției.

În caz de sarcină

Dacă o femeie care utilizează valproat rămâne gravidă, trebuie să se adreseze imediat unui medic specialist pentru reevaluarea tratamentului cu valproat și luarea în considerare a unor alternative de tratament. Pacientele a căror sarcină a fost expusă la valproat și partenerii lor trebuie trimiși la un medic specialist cu experiență în <teratologie> {necesită adaptare în funcție de sistemul de sănătate} pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă (vezi pct. 4.6).

Farmacistul trebuie să se asigure că

- este furnizat cardul pacientei de fiecare dată când este eliberată rețeta de valproat și că pacientele înțeleg conținutul acestui card.
- pacientele sunt sfătuite să nu oprească tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat unui medic specialist în caz de sarcină planificată sau suspectată.

Materiale educaționale

Pentru a veni în ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății și pacientelor astfel încât să fie evitată expunerea la valproat în timpul sarcinii, deținătorul autorizației de punere pe piață furnizează materiale educaționale pentru a accentua avertismentele și pentru a oferi îndrumare cu privire la utilizarea tratamentului cu valproat de către femeile cu potențial fertil și detaliile programului de prevenire a sarcinii. Tuturor femeilor cu potențial fertil care utilizează valproat trebuie să li se ofere ghidul pacientei și cardul pacientei.

În momentul inițierii tratamentului și cu ocazia fiecărei reevaluări anuale a tratamentului cu valproat realizată de către un medic specialist trebuie utilizat un Formular anual de luare la cunoștință a riscurilor.

Utilizarea la pacienții de sex masculin

Un studiu observațional retrospectiv sugerează un risc crescut de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (TND) la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele trei luni dinaintea momentului concepției, comparativ cu cei concepuți de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam (vezi pct. 4.6).

Ca măsură de precauție, medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții de sex masculin cu privire la acest risc potențial (vezi pct. 4.6) și să discute despre necesitatea de a lua în considerare mijloace eficiente de contracepție, inclusiv pentru partenerele acestora, în timp ce utilizează medicamente care conțin valproat și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea acestuia.

Pacienții de sex masculin tratați cu medicamente care conțin valproat trebuie evaluați în mod regulat de către medicul prescriptor, pentru a stabili dacă tratamentul cu valproat rămâne cel mai potrivit pentru pacient. Pentru pacienții de sex masculin care intenționează să conceapă un copil, trebuie luate în considerare și discutate alternativele de tratament adecvate pentru aceștia. Trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz. Se recomandă să se solicite sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul <epilepsiei> <tulburării bipolare> <sau> <migrenei>, după caz.

Materialele educaționale sunt disponibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienții de sex masculin. Pacienților de sex masculin care utilizează valproat li se va furniza un ghid al pacientului.

[...]

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și femei cu potențial fertil

[...]

Teratogenitate și efecte asupra dezvoltării în urma expunerii in utero

Riscul de expunere în timpul sarcinii asociat cu administrarea valproatului

La femei, administrarea valproatului atât în monoterapie, cât și în politerapie care include și alte antiepileptice, este asociată frecvent cu rezultate anormale cu privire la evoluția sarcinii.

Datele disponibile sugerează un risc crescut de malformații congenitale majore și tulburări de neurodezvoltare atât în cazul monoterapiei cu valproat, cât și în cazul politerapiei, comparativ cu populația neexpusă la valproat.

S-a demonstrat că valproatul traversează bariera placentară atât la speciile animale, cât și la om (vezi pct. 5.2).

La animale: a fost demonstrat efectul teratogen la șoarece, șobolan și iepure (vezi pct. 5.3).

Malformații congenitale cauzate de expunerea in utero

[...]

Tulburări de neurodezvoltare cauzate de expunerea in utero

[...]

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă

[...]

Femei gravide

[...]

Riscul pentru nou-născut

[...]

Pacienții de sex masculin și riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției

Un studiu observațional retrospectiv efectuat în 3 țări nordice sugerează un risc crescut de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (TND) la copiii (cu vârste cuprinse între 0 și 11 ani) concepuți de bărbați care urmau tratament în monoterapie cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, comparativ cu cei concepuți de bărbați tratați în monoterapie cu lamotrigină sau levetiracetam, cu un risc relativ (RR) cumulativ ajustat de 1,50 (95% ÎI: 1,09-2,07). Riscul cumulativ ajustat de TND a variat între 4,0% și 5,6% în grupul tratat cu valproat față de 2,3% și 3,2% în grupul compus tratat cu lamotrigină/levetiracetam în monoterapie. Studiul nu a fost suficient de amplu pentru a investiga asocierile cu subtipuri specifice de TND, iar limitările studiului au inclus o potențială confuzie cauzată de indicație și de diferențele în timpul de urmărire între grupurile de expunere. Durata medie de urmărire a copiilor din grupul valproat a variat între 5,0 și 9,2 ani, comparativ cu 4,8 și 6,6 ani pentru copiii din grupul lamotrigină/levetiracetam. În general, este posibil să existe un risc crescut de apariție a TND la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, cu toate acestea, rolul causal al valproatului nu este confirmat. În plus, studiul nu a evaluat riscul de apariție a TND la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției (de exemplu, mai exact permițând o nouă spermatogeneză fără expunere la valproat).

Ca măsură de precauție, medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții de sex masculin cu privire la acest risc potențial și să discute despre necesitatea de a lua în considerare mijloace eficiente de contracepție, inclusiv pentru partenerile de sex feminin ale acestora, în timp ce utilizează medicamente care conțin valproat și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Pacienții de sex masculin trebuie să nu doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea acestuia.

Pacienții de sex masculin tratați cu medicamente care conțin valproat trebuie evaluați în mod periodic de către medicul prescriptor, pentru a stabili dacă valproatul rămâne cel mai potrivit pentru pacient. Pentru pacienții de sex masculin care intenționează să conceapă un copil, trebuie

luate în considerare și discutate alternativele de tratament adecvate pentru aceștia. Trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz. Se recomandă să se solicite sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul <epilepsiei> <tulburării bipolare> <migrenei>, după caz.

Alăptarea

[...]

Fertilitatea

[...]

Prospect

[...]

2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

[...]

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Recomandări importante pentru femei

Tulburare bipolară <și> <migrenă>

- Dacă sunteți gravidă nu trebuie să utilizați <Numele inventat> ca tratament pentru tulburarea bipolară <și> <migrenă>.
- Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil nu trebuie să utilizați <Numele inventat> ca tratament pentru tulburarea bipolară <și> <migrenă>, decât dacă utilizați metode eficace de prevenire a sarcinii (contracepție) pe întreaga durată a tratamentului cu <Numele inventat>. Nu încetați să luați <Numele inventat> și nu renunțați la contracepție, decât dacă ați discutat despre aceste lucruri cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce să faceți.

Epilepsie

- Dacă sunteți gravidă nu trebuie să utilizați <Numele inventat> ca tratament pentru epilepsie, decât dacă orice alt tratament nu funcționează în cazul dumneavoastră.
- Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, nu trebuie să luați <Numele inventat> ca tratament pentru epilepsie, decât dacă utilizați metode eficace de prevenire a sarcinii (contracepție) pe întreaga durată a tratamentului cu <Numele inventat>. Nu încetați să luați <Numele inventat> și nu renunțați la contracepție, decât dacă ați discutat despre aceste lucruri cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce să faceți.

Riscurile valproatului atunci când este administrat în timpul sarcinii (indiferent de boala pentru care valproatul este utilizat)

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă intenționați să ramâneți gravidă sau dacă sunteți gravidă.
- Administrarea valproatului în timpul sarcinii implică un risc. Cu cât este mai mare doza utilizată, cu atât sunt mai mari riscurile, inclusiv atunci când valproatul se utilizează în asociere cu alte medicamente care tratează epilepsia.
- Poate provoca malformații congenitale grave și poate afecta dezvoltarea fizică și mentală a copilului pe măsură ce crește, după naștere.
- Malformațiile congenitale cel mai frecvent raportate includ spina bifida (atunci când oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate în mod corespunzător); malformații ale feței și craniului; malformații la nivelul inimii, rinichilor, tractului urinar și organelor genitale; malformații ale membrilor și multiple malformații asociate care afectează mai multe organe și părți ale corpului. Malformațiile congenitale pot duce la dizabilități care pot fi severe.
- Au fost raportate probleme de auz sau surditate la copiii expuși la valproat în timpul sarcinii.

- Au fost raportate malformații oculare la copiii expuși la valproat în timpul sarcinii, în asociere cu alte malformații congenitale. Aceste malformații oculare pot afecta vederea.
- Dacă luați valproat în timpul sarcinii, aveți un risc mai mare decât alte femei de a avea un copil cu malformații congenitale care să necesite tratament medical. Deoarece valproatul a fost utilizat timp de mulți ani, se cunoaște faptul că, la femeile tratate cu valproat, aproximativ 11 copii din 100 vor prezenta malformații congenitale, comparativ cu 2-3 copii din 100, născuți de femei care nu au epilepsie.
- Se estimează că până la 30-40% din copiii preșcolari ale căror mame au luat valproat în timpul sarcinii pot avea probleme de dezvoltare în primii ani ai copilăriei. Copiii afectați pot vorbi și merge mai târziu, pot fi mai puțin capabili din punct de vedere intelectual decât alți copii și pot avea dificultăți de vorbire și de memorie.
- Tulburările din spectrul autist sunt diagnosticate mai frecvent la copiii expuși la valproat în timpul sarcinii și există unele dovezi că copiii expuși la valproat în timpul sarcinii prezintă un risc crescut de apariție a tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD).
- Înainte de a vă prescrie acest medicament, medicul dumneavoastră vă va explica ce se poate întâmpla copilului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu valproat. Dacă decideți ulterior că vreți să rămâneți gravidă, nu trebuie să întrerupeți administrarea medicamentului sau utilizarea metodei de contracepție înainte de a discuta mai întâi despre acestea cu medicul dumneavoastră.
- Unele medicamente contraceptive (medicamentele contraceptive care conțin estrogen) pot să scadă nivelul de valproat din sânge. Asigurați-vă că discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda de contracepție (prevenție a sarcinii) care este cea mai adecvată pentru dumneavoastră.
- Dacă sunteți părintele sau persoana care are în îngrijire un copil de sex feminin sau o adolescentă în tratament cu valproat, trebuie să vă adresați medicului de îndată ce copilul dumneavoastră care utilizează valproat are prima menstruație.
- Atunci când vreți să rămâneți gravidă, întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre administrarea de acid folic. Acidul folic poate diminua riscul general de spina bifida și de avort precoce, care există în cazul tuturor sarcinilor. Cu toate acestea, este puțin probabil că va reduce riscul de apariție a malformațiilor congenitale, asociat cu utilizarea de valproat

Vă rugăm să alegeți și să citiți situațiile care se aplică în cazul dumneavoastră dintre situațiile descrise mai jos:

- **ÎNCEP TRATAMENTUL CU <NUMELE INVENTAT>**
- **IAU TRATAMENT CU <NUMELE INVENTAT> ȘI NU INTENȚIONEZ SĂ RĂMÂN GRAVIDĂ**
- **IAU TRATAMENT CU <NUMELE INVENTAT> ȘI INTENȚIONEZ SĂ RĂMÂN GRAVIDĂ**
- **SUNT GRAVIDĂ ȘI IAU TRATAMENT CU <NUMELE INVENTAT>**

ÎNCEP TRATAMENTUL CU <NUMELE INVENTAT>

Dacă aceasta este prima dată când vi s-a prescris <Numele inventat>, medicul dumneavoastră vă va explica care sunt riscurile pentru făt în cazul în care rămâneți gravidă. Odată ce ajungeți la vârsta fertilă, trebuie să vă asigurați că utilizați o metodă eficientă de contracepție pe întreaga durată a tratamentului cu <Numele inventat>. Dacă aveți nevoie de recomandări cu privire la contracepție, adresați-vă medicului dumneavoastră sau clinicii de planificare familială.

Mesaje cheie:

- Înainte de începerea tratamentului cu <Numele inventat>, trebuie exclusă prezența unei sarcini, prin intermediul unui test de sarcină al cărui rezultat trebuie confirmat de către medicul dumneavoastră.
- Trebuie să utilizați o metodă de control a sarcinii (contracepție) eficientă pe întreaga durată a tratamentului cu <Numele inventat>.
- Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele potrivite de control al sarcinii (contracepție). Medicul dumneavoastră vă va oferi informații despre prevenirea sarcinii și vă poate trimite la un specialist care să vă facă recomandări în ceea ce privește contracepția.

- Trebuie să mergeți regulat (cel puțin anual) la control la un medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare sau epilepsiei <sau> <migrenă>. În timpul acestei vizite, medicul dumneavoastră se va asigura că ați luat la cunoștință și ați înțeles toate riscurile și recomandările legate de utilizarea valproatului în timpul sarcinii.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

IAU TRATAMENT CU <NUMELE INVENTAT> ȘI NU INTENȚIONEZ SĂ RĂMÂN GRAVIDĂ

În cazul în care continuați tratamentul cu <Numele inventat>, dar nu intenționați să rămâneți gravidă, asigurați-vă că utilizați o metodă de contracepție eficientă, fără întreruperi pe întreaga durată a tratamentului cu <Numele inventat>. Dacă aveți nevoie de recomandări cu privire la contracepție, adresați-vă medicului dumneavoastră sau clinicii de planificare familială.

Mesaje cheie:

- Trebuie să utilizați o metodă de prevenire a sarcinii (contracepție) pe întreaga durată a tratamentului cu <Numele inventat>.
- Trebuie să discutați despre contracepție (prevenirea sarcinii) cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va oferi informații despre prevenirea sarcinii și vă poate trimite la un specialist care să vă facă recomandări în ceea ce privește contracepția.
- Trebuie să mergeți regulat (cel puțin anual) la control la un medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare sau epilepsiei <sau> <migrenei>. În timpul acestei vizite, medicul dumneavoastră se va asigura că ați luat la cunoștință și ați înțeles toate riscurile și recomandările legate de utilizarea valproatului în timpul sarcinii.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă.
- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

IAU TRATAMENT CU <NUMELE INVENTAT> ȘI INTENȚIONEZ SĂ RĂMÂN GRAVIDĂ

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, programați mai întâi o consultație la medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să opriți nici administrarea de <Numele inventat>, nici utilizarea metodei contraceptive, înainte de a discuta mai întâi despre aceasta cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va face recomandări ulterioare.

Copiii născuți de mame tratate cu valproat prezintă riscuri grave de malformații congenitale și probleme de dezvoltare, care pot fi grav invalidante. Medicul dumneavoastră vă va trimite la un specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare <migrenei> sau epilepsiei, astfel încât să poată fi evaluate din vreme alte alternative de tratament. Medicul dumneavoastră va lua câteva măsuri, astfel încât sarcina dumneavoastră să decurgă cât mai bine posibil și orice riscuri pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră să fie reduse cât mai mult posibil.

Medicul dumneavoastră poate decide să schimbe doza de <Numele inventat> sau să schimbe tratamentul cu un alt medicament, sau să oprească tratamentul cu <Numele inventat>, cu mult timp înainte de a rămâne gravidă - aceasta pentru a fi sigur că boala dumneavoastră este stabilă.

Atunci când încercați să rămâneți gravidă, întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre administrarea de acid folic. Acidul folic poate diminua riscul general de spina bifida și de avort precoce, care există pentru toate sarcinile. Cu toate acestea, este puțin probabil că va diminua riscul de apariție a malformațiilor congenitale, asociat cu utilizarea de valproat.

Mesaje cheie:

- Nu opriți administrarea de <Numele inventat> decât dacă vă recomandă medicul.
- Nu opriți utilizarea măsurilor de prevenire a sarcinii (contracepție) înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră și de a conveni asupra unui plan care să asigure că boala dumneavoastră este controlată și riscurile pentru copilul dumneavoastră sunt diminuate.

- Programați mai întâi o consultație la medicul dumneavoastră. În timpul acestei vizite, medicul dumneavoastră se va asigura că ați luat la cunoștință și ați înțeles toate riscurile și recomandările legate de utilizarea valproatului în timpul sarcinii.
- Medicul dumneavoastră poate decide să treceți la altă medicație sau să oprească tratamentul cu <Numele inventat>, cu mult timp înainte de a rămâne gravidă.
- Faceți o programare urgentă la medic dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

SUNT GRAVIDĂ ȘI IAU TRATAMENT CU <NUMELE INVENTAT>

Nu încetați să luați <Numele inventat>, decât dacă așa vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece boala dumneavoastră se poate înrăutăți. Faceți o programare urgentă la medic dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă. Medicul dumneavoastră vă va face recomandări ulterioare.

Copiii născuți de mame tratate cu valproat prezintă riscuri grave de malformații congenitale și probleme de dezvoltare, care pot fi grav invalidante.

Medicul dumneavoastră vă va trimite la un specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare sau epilepsiei, astfel încât să poată fi evaluate alte alternative de tratament.

În cazurile excepționale în care <Numele inventat> este singurul tratament disponibil în timpul sarcinii, veți fi monitorizată foarte atent, atât pentru controlul bolii dumneavoastră, cât și pentru a vedea cum se dezvoltă copilul dumneavoastră. Dumneavoastră și partenerul dumneavoastră ați putea beneficia de consiliere și suport în ceea ce privește sarcina expusă la valproat.

Întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre administrarea de acid folic. Acidul folic poate diminua riscul general de spina bifida și de avort precoce, care există pentru toate sarcinile. Cu toate acestea, este puțin probabil că va diminua riscul de apariție a malformațiilor, asociat cu utilizarea de valproat.

Mesaje cheie:

- Faceți o programare urgentă la medic dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Nu opriți administrarea <Numele inventat> decât dacă vă recomandă medicul.
- Asigurați-vă că sunteți îndrumată către un specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare <sau> <migrenei> pentru a evalua necesitatea utilizării unui tratament alternativ.
- Trebuie să primiți consiliere în legătură cu riscurile utilizării de <Numele inventat> în timpul sarcinii, inclusiv teratogenitatea (defectele din naștere) și tulburările de dezvoltare fizică și mentală la copii.
- Asigurați-vă că sunteți îndrumată către un specialist pentru monitorizarea sarcinii, pentru a detecta posibila apariție a malformațiilor.

[Această mențiune trebuie adaptată cerințelor naționale]

Asigurați-vă că citiți ghidul pacientei pe care îl veți primi de la medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va vorbi despre Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor și vă va ruga să îl semnați și să îl păstrați. Veți primi, de asemenea, de la farmacist un card pentru pacientă, care să vă amintească riscurile utilizării de valproat în timpul sarcinii.

<Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă <medicului> <sau> <farmacistului> pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.>

Recomandări importante pentru pacienții de sex masculin

Riscuri potențiale asociate cu administrarea valproatului în cele 3 luni dinaintea momentului concepției

Un studiu sugerează un posibil risc de tulburări de mișcare și de dezvoltare mintală (probleme cu dezvoltarea timpurie în copilărie) la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției. În acest studiu, aproximativ 5 copii din 100 au avut astfel de

tulburări atunci când au fost concepuți de bărbați tratați cu valproat, comparativ cu aproximativ 3 copii din 100 atunci când au fost concepuți de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam (alte medicamente care pot fi utilizate pentru tratarea bolii dumneavoastră). Nu se cunoaște riscul pentru copiii concepuți de bărbați care au întrerupt tratamentul cu valproat cu 3 luni (timpul necesar pentru a se forma spermă nouă) sau mai mult înainte de momentul concepției. Studiul are limitări și, prin urmare, nu este clar dacă riscul crescut de tulburări de mișcare și de dezvoltare mintală sugerat de acest studiu este cauzat de valproat. Studiul nu a fost suficient de amplu pentru a arăta ce tip specific de tulburări de mișcare și de dezvoltare mintală ar putea fi la risc de a dezvolta copiii.

Ca măsură de precauție, medicul dumneavoastră vă va informa despre:

- Riscul potențial pentru copiii concepuți de bărbați care urmează tratament cu medicamente care conțin valproat
- Necesitatea de a lua în considerare metode contraceptive eficiente (metode anticonceptionale) pentru dumneavoastră și partenera dumneavoastră în timpul tratamentului și timp de 3 luni după întreruperea tratamentului
- Necesitatea de a discuta cu medicul dumneavoastră atunci când intenționați să concepeți un copil și înainte de a opri contraceptia (metode anticonceptionale)
- Posibilitatea altor tratamente care pot fi utilizate pentru tratarea bolii dumneavoastră, în funcție de starea dumneavoastră individuală

Nu donați spermă atunci când luați valproat și timp de 3 luni după întreruperea administrării valproatului.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă gândiți să aveți un copil.

Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce ați utilizat valproat în perioada de 3 luni dinaintea momentului concepției și aveți întrebări, adresați-vă medicului. Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, simptomele dumneavoastră se pot agrava.

Trebuie să aveți programări periodice la medicul prescriptor. În timpul acestei vizite, medicul va discuta cu dumneavoastră despre precauțiile asociate utilizării valproatului și despre posibilitatea altor tratamente care pot fi utilizate pentru tratarea bolii dumneavoastră, în funcție de starea dumneavoastră individuală.

Asigurați-vă că citiți ghidul pacientului pe care îl veți primi de la medicul dumneavoastră. Veți primi, de asemenea, un Card al pacientului de la farmacistul dumneavoastră pentru a vă reaminti de riscurile potențiale ale valproatului.

3. Cum să luați <Numele inventat>

[...]

Copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil

Administrarea <Numele inventat> trebuie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul <epilepsiei> <sau> <tulburării bipolare> <sau> <migrenei>.

Pacienți de sex masculin

Se recomandă ca administrarea <Numele inventat> să fie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei <sau> <tulburării bipolare> <sau> <migrenei> - vezi punctul 2 Recomandări importante pentru pacienții de sex masculin

Anexa III

Condițiile autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Condiții ale autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață a medicamentului (medicamentelor) care conțin valproat și substanțe înrudite

Deținătorul(ii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață (DAPP) trebuie să îndeplinească următoarea condiție (condiții) în intervalul de timp specificat:

<p>DAPP ale medicamentelor care conțin substanțe înrudite valproatului vor efectua un nou studiu non-intervențional de siguranță post-autorizare pentru a furniza rezultatele analizelor suplimentare solicitate în cadrul evaluării rezultatelor studiului EUPAS34201, pentru a investiga suplimentar asocierea dintre expunerea paternă la valproat și riscul de anomalii congenitale și tulburări de neurodezvoltare (inclusiv autism) la descendenți.</p> <p>Protocolul va fi depus la Comitetul privind siguranța (PRAC) al EMA în conformitate cu Articolul 107n alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE:</p> <p>Raportul final al studiului va fi depus la PRAC:</p>	<p>În termen de 6 luni de la poziția CMDh / decizia Comisiei.</p> <p>În termen de 1 an de la aprobarea protocolului de studiu.</p>
<p>DAPP ale medicamentelor care conțin substanțe înrudite valproatului vor elabora și vor depune materiale educaționale în conformitate cu elementele de bază convenite. Aceste materiale trebuie să asigure informarea medicilor prescriptori și înțelegerea de către pacienți a riscului potențial asociat expunerii paterne la valproat.</p> <p>Aceste materiale trebuie depuse la Autoritățile Naționale Competente:</p>	<p>În termen de 3 luni de la poziția CMDh / decizia Comisiei.</p>
<p>Toți DAPP trebuie să-și actualizeze PMR și să-l depună la Autoritățile Naționale Competente relevante printr-o procedură adecvată.</p> <p>PMR trebuie să reflecte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tulburările de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat înainte de concepție ca un important risc potențial - să reflecte faptul că studiul PASS patern din categoria 1 este finalizat - să reflecte noul studiu de categoria 1 pentru a investiga în continuare asocierea dintre expunerea paternă la valproat și riscul de anomalii congenitale și tulburări de neurodezvoltare (inclusiv autism) la descendenți. - măsurile suplimentare de minimizare a riscului legate de utilizarea valproatului la pacienții de sex masculin: <ul style="list-style-type: none"> o ghid pentru pacienții de sex masculin o versiune de bază actualizată a ghidului PDS o versiune de bază actualizată a cardului pacientului 	<p>În termen de 3 luni de la poziția CMDh / decizia Comisiei.</p>

Anexa IV

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Ședința CMDh din Ianuarie 2024
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către Autoritățile Naționale Competente:	11 Martie 2024
Punerea în aplicare a acestei poziții de către Statele Membre (depunerea variației de către Deținătorul Autorizației de punere pe piață):	09 Mai 2024