

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par obligātā neintervences *PASS* galīgo ziņojumu zālēm, kas satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām attiecināms *PASS* galīgais ziņojums, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (*post-authorisation safety study; PASS*) galīgā ziņojuma rezultātus, kas Eiropas Savienībā (ES) reģistrēto valproātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem bija obligāti jāiesniedz saistībā ar 2018. gadā pabeigto kopienas vērtējumprocedūru saskaņā ar 31. pantu, kopā ar līdzšinējiem neklīniskajiem, literatūras datiem, citu ieinteresēto pušu (tostarp pacientu un veselības aprūpes speciālistu (VAS) organizāciju pārstāvju) un klīnisko ekspertu, kuri piedalījās Zinātniskās konsultatīvās grupas (ZKG) neirologu sanāsmē, 2024. gada 8. un 11. janvāra plenārsēdes laikā saskaņoto viedokli, *PRAC* ir panākta vienošanās par tālākminēto.

Rezultāti, kas iegūti populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā, izmantojot Dānijas (DK), Zviedrijas (SE) un Norvēģijas (NO) datubāzes, lai novērtētu saistību starp valproāta iedarbību uz tēva organismu un nervu sistēmas attīstības traucējumu (*neurodevelopmental disorders; NDD*), tostarp autiskā spektra traucējumu (*autism spectrum disorders; ASD*) un iedzimtu malformāciju (*congenital malformation; CM*) risku pēcnācējiem, liecināja par paaugstinātu *NDD*, tostarp *ASD* risku, bet neatšķīrās *CM* risks pēcnācējiem, kas paternāli tika pakļauti valproāta iedarbībai salīdzinājumā ar pēcnācējiem, kuri paternāli tika pakļauti lamotrigīna vai levetiracetāma iedarbībai. Ņemot vērā NO, SE un DK iegūtos datus, tika novērota *NDD* (tostarp *ASD*) riska palielināšanās tendence, lai gan atsevišķi katrā valstī tā nebija nozīmīga, un šajās valstīs iegūtie apvienotie dati liecināja par gandrīz statistiski nozīmīgi palielinātu risku. Tomēr, ņemot vērā pētījuma ierobežojumus, tostarp iespējamus jaucefaktorus saistībā ar indikāciju un novērošanas ilguma atšķirības starp dažādu zāļu lietošanas grupām, kā arī (ierobežotu) informāciju no citiem avotiem un citu ieinteresēto pušu un klīnisko ekspertu viedokli, *PRAC* risku uzskata par iespējamu (t. i., cēloņsakarība nav noteikta).

Ņemot vērā *NDD* (tostarp *ASD*) nopietnību un to ietekmi uz bērniem un ģimenēm visa mūža garumā, *PRAC* arī secināja, ka par pētījumā atklāto, tostarp tā neskaidrībām, jāinformē pacienti un VAS, un apstiprināja, ka pašlaik pieejamie dati ir pietiekami, lai pamatotu riskam proporcionālus piesardzības pasākumus, arī ņemot vērā apstiprināto un palielināto risku bērniem pēc valproāta iedarbības *in utero*. Klīnisko ekspertu un ieinteresēto pušu viedoklis arī pamato *PRAC* secinājumu, ka reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāpieprasa risināt ar iespējamo risku saistītās neskaidrības, izmantojot (jaunas) papildu analīzes (tostarp apakšgrupu analīzes un stratificēšanu), kā daļu no jauna 1. kategorijas *PASS* ar atbilstošiem atskaites punktiem.

Ņemot vērā visu iepriekšminēto par vīriešu dzimuma pacientiem, *PRAC* iesaka **atjaunināt informāciju par valproātu saturošām zālēm**, tajā iekļaujot tālākminēto.

- Valproāta lietošanu ieteicams uzsākt un uzraudzīt speciālistam, kuram ir pieredze epilepsijas, <vai> bipolāro traucējumu <vai migrēnas> ārstēšanā. Speciālisti parasti vislabāk pārzina zāļu izrakstīšanas nosacījumus, un viņiem ir iespējams vislabāk novērtēt vai pārskatīt nepieciešamību uzsākt vai turpināt ārstēšanu ar valproātu vai pāriet uz citām zālēm, ja vīrietis vēlas radīt bērnu.
- Speciālistam regulāri jāpārvērtē, vai valproāts (joprojām) ir piemērotākās zāles, un vīriešu dzimuma pacientam jāatgādina par iespējamo *NDD* (tostarp *ASD*) risku, ko rada bērna ieņemšanas periodā lietots valproāts, un ar pacientu jāapspriež, vai viņš vēlas radīt bērnu. Par šādas pārskatīšanas nepieciešamību un biežumu var kopīgi izlemt pacients un VAS, ņemot vērā pacienta vajadzības un individuālos apstākļus.
- Informācija par iespējamu *NDD* risku pēcnācējiem, kuru tēvi lietojuši valproātu laikā ap bērna ieņemšanu, tostarp ieteikumi zāļu izrakstītājiem informēt pacientus par iespējamo risku, apspriest nepieciešamību apsvērt efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto valproātu (un viņu dzimumpartnerēm), ieteikt vīriešu dzimuma pacientiem konsultēties ar speciālistu, kad viņi plāno radīt bērnu un pirms kontracepcijas metodes izmantošanas pārtraukšanas, kā

arī apsvērt iespēju izmantot alternatīvu terapiju, ja vīriešu dzimuma pacienti, kuri lieto valproātu, plāno radīt bērnu. Vīriešu dzimuma pacientiem arī jāiesaka valproāta terapijas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas nebūt par spermas donoriem.

- Veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem jābūt pieejamiem izglītojošiem materiāliem. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto valproātu, jāsaņem norādījumi pacientiem.

PRAC iesaka arī tālākminētos **papildu riska mazināšanas pasākumus**.

- Jau izstrādātie VAS paredzētie norādījumi jāpapildina ar īpašu vīriešu dzimuma pacientiem paredzētu sadaļu, lai VAS informētu par iespējamo *NDD* (tostarp *ASD*) risku pēc valproāta iedarbības uz tēva organismu, un ieteikumiem vīriešu dzimuma pacientiem un viņu dzimumpartnerēm. Komiteja ir apstiprinājusi atjauninātu “VAS paredzēto norādījumu pamatversiju angļu valodā” ar īpašu sadaļu par valproāta lietošanu vīriešu dzimuma pacientiem, lai papildinātu pašlaik spēkā esošo versiju, kurā galvenā uzmanība ir pievērsta grūtniecības nepieļaušanas programmai meitenēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu.
- Atjaunināt valproāta lietotājiem paredzēto pacienta kartīti ar informāciju par iespējamo *NDD* risku pēc valproāta iedarbības uz tēva organismu. Šī kartīte, kas piestiprināta pie zāļu ārējā iepakojuma, nodrošina informācijas izplatīšanu visiem pacientiem katru reizi, kad tiek izsniegts valproāts. Turklāt tas palīdz farmaceitiem atgādināt pacientiem par šo zāļu lietošanas radīto risku bez nepieciešamības pašiem izplatīt materiālus.
- Jauni, īpaši vīriešu dzimuma pacientiem izstrādāti norādījumi, lai informētu un atvieglotu risku apspriešanu. Tā kā esošajā pacienta kartītē varēja iekļaut tikai ierobežotu informāciju, *PRAC* uzskatīja par kritiski svarīgu, lai pacienti būtu labi informēti par iespējamo risku pēcnācējiem, ja valproāts ir lietots laikā ap bērna ieņemšanu, un būtu saņēmuši ieteikumus, kā šo risku maksimāli samazināt. Norādījumos pacientiem jāizskaidro pieejamie dati un ar risku saistītās neskaidrības, kā arī jāiekļauj izvēsti apsvērumi par valproāta lietošanu vīriešu dzimuma pacientiem. Tā kā vīriešu dzimuma pacientiem paredzētajos izglītojošajos materiālos (*IM*) iekļautā galvenā informācijas atšķiras no sievietēm paredzētajos izglītojošajos materiālos iekļautās galvenās informācijas, *PRAC* ir uzskatījusi par nepieciešamu izstrādāt atsevišķus norādījumus vīriešiem.

PRAC ir ieteikusi izplatīt **Vēstuli Veselības aprūpes speciālistiem**, lai informētu VAS par valproāta radīto iespējamo risku vīriešu dzimuma pacientiem, nepieciešamību informēt pašlaik valproātu lietojošos vīriešus par iespējamo risku un par nepieciešamību apsvērt šo vīriešu dzimuma pacientu ārstēšanas un piedāvāto ieteikumu pārskatīšanu, kā arī nepieciešamību atjaunināt zāļu informāciju.

Visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem trīs mēnešu laikā pēc procedūras EMEA-H-N-PSR-J-0043 pabeigšanas jāiesniedz atjaunināts RPP, lai atspoguļotu par tēviem notikušā *PASS* pabeigšanu, šī pētījuma rezultātus un visi rutīnas un papildu riska mazināšanas pasākumi, par ko *PRAC* vienojusies šajā procedūrā, ir atbilstoši norādīti. Kā ieteikts iepriekš, dokumentā jāiekļauj arī jauns 1. kategorijas *PASS*.

Reģistrācijas apliecību īpašnieku turpmākās darbības

- Reģistrācijas apliecību īpašnieki tiek stingri aicināti *PASS* rezultātus publicēt kādā zinātniskā žurnālā, jo to kopīgošana var būt noderīga un nozīmīga saistībā ar nākamajiem pētījumiem.
- Saistībā ar papildanalīzēm sešu mēnešu laikā pēc pašreizējās procedūras pabeigšanas pētījuma protokols jāiesniedz izskatīšanai un apstiprināšanai *PRAC*. Papildanalīzēm jānotiek kā daļai no jauna 1. kategorijas *PASS*, sniedzot atbildes uz *PRAC* novērtējuma ziņojumā uzdotajiem jautājumiem.

Nacionālo kompetento iestāžu (NKI) turpmākās darbības

Lai vairotu izpratni klīniskajā praksē, NKI var apsvērt papildus rīkus (tostarp piemērotus žurnālus) un īpašas valsts līmeņa iniciatīvas, lai veicinātu informāciju izplatīšanu par iespējamu *NDD* risku bērniem, kuru tēvi ir ārstēti ar valproātu, kā arī ieteikumus VAS un pacientiem.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pētījuma rezultātiem attiecībā uz zālēm, kas satur aktīvo vielu valproātu un uz kurām attiecināms *PASS* galīgais ziņojums, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars iepriekšminētajām zālēm ir nemainīgs, ja tiek veiktas iepriekš izvērsti aprakstītās izmaiņas.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka jāmaina šajā *PASS* minēto zāļu reģistrācijas nosacījumi.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Aktīvo vielu valproātu saturošo zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos – ZA 4.2., 4.4. un 4.6. apakšpunktā un LI 2. un 3. punktā, ir ieteicami tālāk norādītie grozījumi (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

[...]

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

[...]

Meitenes un sievietes ar reproduktīvo potenciālu

<Piešķirtais nosaukums> lietošana jāuzsāk un jāuzrauga speciālistam, kuram ir pieredze epilepsijas <vai> bipolāro traucējumu <vai> migrēnas ārstēšanā. Valproātu nedrīkst lietot meitenes un sievietes ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad citas zāles nav efektīvas vai nav panesamas.

Valproāts jānozīmē un jāizsniedz saskaņā ar Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Regulāri pārskatīt ārstēšanu, rūpīgi jāpārvērtē ieguvuma un riska attiecība.

Valproātu vēlams nozīmēt monoterapijas veidā un mazākajā efektīvajā devā, un, ja iespējams, ilgstošas darbības zāļu formas veidā. Dienas deva jāsadala vismaz divās reizes devās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīrieši

<Piešķirtais nosaukums> lietošanu ieteicams uzsākt un uzraudzīt speciālistam, kuram ir pieredze epilepsijas <vai> bipolāro traucējumu <vai migrēnas> ārstēšanā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru mazspēju

[...]

Lietošanas veids

[...]

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecības nepieļaušanas programma

Valproātam ir liels teratogenitātes potenciāls, un bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, ir liels iedzimtu patoloģiju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risks (skatīt 4.6. apakšpunktu).

<Piešķirtais nosaukums> ir kontrindicēts tālākminētajos gadījumos.

Epilepsijas ārstēšana

- Grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav piemērota alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).
- Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Bipolāro traucējumu ārstēšana <un migrēnas lēkmju profilakse>

- Grūtniecības laikā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu)
- Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu)

Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi

Ārstam, kurš paraksta šīs zāles, jānodrošina, ka:

- sarunā ar pacientu vienmēr tiek novērtēti individuālie apstākļi, iesaistot pacientu apspriešanās, lai pārliecinātos par viņas sadarbošanos, pārrunātu ārstēšanas iespējas un nodrošinātu viņas izpratni par risku un riska mazināšanas pasākumiem;
- visām pacientēm tiek novērtēta grūtniecības iestāšanās iespējamība;
- paciente apzinās un ir izpratusi iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risku, tostarp šī riska nozīmi attiecībā uz bērnu, kas *in utero* ir bijis pakļauts valproāta iedarbībai;
- paciente saprot nepieciešamību veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc vajadzības arī ārstēšanas laikā;
- paciente tiek konsultēta par kontracepciju un apzinās nepieciešamību nepārtraukti lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus visas valproāta terapijas garumā (papildinformāciju lūdzam skatīt šī ierāmētā brīdinājuma teksta sadaļā par kontracepciju);
- paciente saprot, ka ārstēšana regulāri (vismaz reizi gadā) jāpārskata speciālistam ar pieredzi epilepsijas, bipolāro traucējumu <vai migrēnas> ārstēšanā;
- paciente saprot nepieciešamību pēc iespējas drīzāk konsultēties ar ārstu, ja viņa plāno grūtniecību, lai nodrošinātu savlaicīgu terapijas apspriešanu un pāreju uz alternatīvu terapiju pirms bērna ieņemšanas un pirms kontracepcijas metodes izmantošanas pārtraukšanas;
- paciente saprot nepieciešamību steidzami konsultēties ar savu ārstu, ja viņai ir iestājusies grūtniecība;
- paciente ir saņēmusi Informatīvo bukletu pacientēm;
- paciente, aizpildot katru gadu aizpildāmo riska vērtēšanas veidlapu, ir apstiprinājusi, ka ir sapratusi ar valproāta lietošanu saistīto apdraudējumu un ar valproāta lietošanu saistītos piesardzības pasākumus.

Šie noteikumi attiecas arī uz sievietēm, kuras pašlaik nedzīvo dzimumdzīvi, ja vien ārsts, kurš paraksta zāles, neuzskata, ka pārliecināto iemeslu dēļ nav grūtniecības iestāšanās riska.

Meitenes

- Ārstiem, kuri paraksta zāles, jānodrošina, ka meiteņu vecāki/ aprūpētāji saprot nepieciešamību sazināties ar speciālistu, tiklīdz meitenei, kas lieto valproātu, ir sākušās menstruācijas.
- Ārstam, kurš paraksta zāles, jānodrošina, lai meiteņu, kurām jau ir sākušās menstruācijas, vecāki/ aprūpētāji tiktu visaptveroši informēti par iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu riskiem bērniem, tostarp par šo risku nozīmi bērnam, kurš *in utero* ir pakļauts valproāta iedarbībai.
- Ārstējošajam ārstam reizi gadā jāpārskata valproāta terapijas nepieciešamība pacientēm, kurām jau ir bijušas menstruācijas, un jāapsver iespēja izmantot alternatīvu terapiju. Ja vienīgās piemērotās zāles ir valproāts, jāpārrunā nepieciešamība izmantot efektīvas kontracepcijas metodes un visi pārējie Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi. Speciālistam jādara viss iespējamais, lai meitenēm pirms pieauguša cilvēka vecuma sasniegšanas šīs zāles tiktu nomainītas pret citām.

Grūtniecības tests

Pirms uzsākt ārstēšanu ar valproātu, jāpārliecinās, ka pacientei nav iestājusies grūtniecība. Lai izslēgtu šo zāļu nejašu lietošanu grūtniecības laikā, ārstēšanu ar valproātu nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām nav iegūts veselības aprūpes speciālista apstiprināts negatīvs grūtniecības testa (plazmas grūtniecības testa) rezultāts.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām ir nozīmēts valproāts, visu valproāta lietošanas laiku nepārtraukti jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Šīs patientes visaptveroši jāinformē par izsargāšanos no grūtniecības, un gadījumā, ja viņas neizmanto efektīvus kontracepcijas līdzekļus, attiecīgi jākonsultē. Jāizmanto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (vēlams, no lietotājas neatkarīga, piemēram,

intrauterīnā ierīce vai implants) vai divas savstarpēji otru papildinošas kontracepcijas metodes, tostarp barjermetode. Vienmēr, kad tiek izvēlēta kontracepcijas metode, sarunā ar pacientu jāvērtē individuālie apstākļi, lai pārliecinātos par viņas iesaistīšanos un izvēlēto pasākumu ievērošanu. Ieteikumi par efektīvām kontracepcijas metodēm jāievēro pat tad, ja pacientei ir amenoreja.

Estrogēnu saturošas zāles

Vienlaicīga estrogēnu saturošu zāļu, tostarp estrogēnu saturošu hormonālo kontracepcijas līdzekļu, lietošana var samazināt valproāta efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstam, kurš paraksta zāles, uzsākot vai pārtraucot estrogēnu saturošu zāļu lietošanu, jākontrolē klīniskā atbildes reakcija (krampju vai garastāvokļa kontrole).

Turpretim valproāts nemazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Ikgadējā ārstēšanas pārskatīšana no speciālista puses

Speciālistam vismaz reizi gadā jāpārskata, vai valproāts ir pacientei visvairāk piemērotās zāles. Katras ikgadējās pārskata vizītes sākumā un tās laikā speciālistam jāpārrunā katru gadu aizpildāmās riska vērtēšanas veidlapas saturs un jānodrošina, lai paciente to būtu sapratusi.

Grūtniecības plānošana

Ja indikācija ir epilepsija un paciente plāno grūtniecību, epilepsijas ārstēšanā pieredzējušam speciālistam jāpārvērtē valproāta terapija un jāapsver alternatīvas terapijas iespējas. Jādara viss iespējamais, lai pirms grūtniecības iestāšanās un pirms kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas valproāta vietā tiktu nozīmēta alternatīva terapija (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ja pāreja uz alternatīvu terapiju nav iespējama, sievietei papildus jākonsultē par valproāta radīto risku vēl nepiedzimušajam bērnam, lai viņa varētu informēti lemt par ģimenes plānošanu.

Ja indikācija ir bipolārie traucējumi <un> <migrēna> un sievietei plāno grūtniecību, jākonsultējas ar speciālistu, kuram ir bipolāro traucējumu <un> <migrēnas> ārstēšanas pieredze, jāpārtrauc ārstēšana ar valproātu, un sievietei pirms bērna ieņemšanas un kontracepcijas metodes izmantošanas pārtraukšanas pēc nepieciešamības jānozīmē alternatīva terapija.

Grūtniecība

Ja sievietei, kura lieto valproātu, iestājas grūtniecība, viņa nekavējoties jānosūta pie speciālista, lai tiktu pārvērtēta ārstēšana ar valproātu un apsvērtas alternatīvas iespējas. Pacientes, kuras grūtniecības laikā ir lietojušas valproātu, un viņu partneri jānosūta pie pieredzējuša <teratoloģijas> speciālista {pielāgot atkarībā no veselības aprūpes sistēmas}, lai saņemtu novērtējumu un konsultācijas par šo zāļu iedarbību pakļautu grūtniecību (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Farmaceitam jānodrošina, ka

- paciente katrā valproāta saņemšanas reizē ir saņēmusi arī Pacientes kartīti un saprot tās saturu;
- pacientēm ir ieteikts nepārtraukt valproātu saturošo zāļu lietošanu un nekavējoties sazināties ar speciālistu, ja viņas plāno grūtniecību vai viņām ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos.

Izglītojošie materiāli

Lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem palīdzētu novērst valproāta iedarbību grūtniecības laikā, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sagatavojis izglītojošus materiālus, lai uzsvērtu brīdinājumus, sniegtu norādījumus par valproāta lietošanu sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un informētu par Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumiem. Visām valproātu lietojošām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāsaņem Informatīvais buklets pacientēm un Pacientes kartīte.

Uzsākot ārstēšanu un katrā ikgadējā valproāta terapijas pārskatīšanas reizē speciālistam jāizmanto katru gadu aizpildāmā riska vērtēšanas veidlapa.

Lietošana vīriešu dzimuma pacientiem

Retrospektīva novērojuma pētījuma rezultāti liecina, ka salīdzinājumā ar bērniem, kuru tēvi ir ārstēti ar lamotrigīnu vai levetiracetāmu, bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu, ir lielāks nervu sistēmas attīstības traucējumu (*neuro-developmental disorders, NDD*) risks.

Piesardzības nolūkos ārstiem, kuri nozīmē zāles, jāinformē vīriešu dzimuma pacienti par iespējamo risku (skatīt 4.6. apakšpunktu) un jāapspiež nepieciešamība apsvērt efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu (arī dzimumpartneri) valproāta lietošanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas. Vīriešu dzimuma pacienti ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tās pārtraukšanas nedrīkst būt spermas donori.

Ar valproātu ārstētie vīriešu dzimuma pacienti regulāri jāizmeklē ārstam, kurš nozīmējis zāles, lai novērtētu, vai valproāts joprojām ir attiecīgajam pacientam vispiemērotākās zāles. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri plāno radīt bērnu, jāapsver un ar viņiem jāapspiež piemērotas alternatīvas terapijas izmantošana. Visos gadījumos jāizvērtē individuālie apstākļi. Ieteicams saņemt ieteikumus no speciālista, kuram ir pieredze <epilepsijas>, <bipolāro traucējumu> vai <migrēnas> ārstēšanā, ja nepieciešams.

Veselības aprūpes speciālistiem un vīriešu dzimuma pacientiem ir pieejami izglītojošie materiāli. Vīriešiem, kuri lieto valproātu, ir jānodrošina Informatīvais buklets pacientiem.

[...]

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un sievietes ar reproduktīvo potenciālu

[...]

Teratogenitāte un ietekme uz attīstību pēc valproāta iedarbības *in utero*

Ar valproāta iedarbību saistītais risks grūtniecībai

Gan valproāta monoterapija, gan valproāta politerapija kopā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem **sievietēm** bieži ir saistīta ar patoloģisku grūtniecības iznākumu. Pieejamie dati liecina, ka salīdzinājumā ar populāciju, kas nav bijusi pakļauta valproāta iedarbībai, gan valproāta monoterapija, gan politerapija ir saistīta ar lielāku nozīmīgu iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu risku.

Valproāts šķērso gan cilvēku, gan dzīvnieku placentāro barjeru (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzīvniekiem: teratogēna iedarbība ir novērota pelēm, žurkām un trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Iedzimtas anomālijas pēc valproāta iedarbības in utero

[...]

Nervu sistēmas attīstības traucējumi pēc valproāta iedarbības in utero

[...]

Ja sieviete plāno grūtniecību

[...]

Grūtnieces

[...]

Risks jaundzimušajam

[...]

Vīrieši un iespējamais nervu sistēmas attīstības traucējumu risks bērniem, kuru tēvi 3 mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu

Trijās Ziemeļvalstīs notikuša retrospektīva novērojuma pētījuma rezultāti liecina par paaugstinātu nervu sistēmas attīstības traucējumu (NDD) risku bērniem (no 0 līdz 11 gadu vecumam), kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu monoterapijas veidā, salīdzinājumā ar bērniem, kuru tēvi ir ārstēti ar lamotrigīnu vai levetiracetāmu monoterapijas veidā; apvienotā koriģētā riska attiecība (RA) ir 1,5 (95 % TI 1,09–2,07). Koriģētais kumulatīvais NDD risks bija 4,0–5,6 % valproāta grupā salīdzinājumā ar 2,3–3,2 % apvienotajā lamotrigīna un levetiracetāma grupā. Šis pētījums nebija pietiekami plašs, lai pētītu saistību ar specifiska NDD apakštipa rašanos, un pētījuma ierobežojumi ietvēra iespējamus jāucēfaktorus saistībā ar indikāciju un novērošanas ilguma atšķirības starp dažādu zāļu lietošanas grupām. Vidējais bērnu novērošanas ilgums valproāta lietotāju grupā bija 5,0–9,2 gadi salīdzinājumā ar 4,8–6,6 gadus ilgu bērnu novērošanu lamotrigīna vai levetiracetāma lietotāju grupā. Bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu, kopumā var būt lielāks NDD risks, tomēr valproāta celoniskā loma nav apstiprināta. Turklāt pētījumā NDD risks nav vērtēts bērniem, kuru tēvi ārstēšanos ar valproātu ir pārtraukuši vairāk nekā trīs mēnešus pirms šo bērnu ieņemšanas (t. i., ļāvuši notikt jaunam spermatoģenēzes ciklam, ko nav ietekmējis valproāts).

Piesardzības nolūkos ārstam, kurš nozīmējis zāles, jāinformē vīriešu dzimuma pacienti par iespējamo risku (skatīt 4.4. apakšpunktu) un ar šiem pacientiem jāapspriež nepieciešamība apsvērt efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu (arī dzimumpartneri) valproāta lietošanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas. Vīriešu dzimuma pacienti ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas nedrīkst būt spermas donori.

Ar valproātu ārstētie vīriešu dzimuma pacienti regulāri jāizmeklē ārstam, kurš nozīmējis zāles, lai novērtētu, vai valproāts ir attiecīgajam pacientam vispiemērotākās zāles. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri plāno radīt bērnu, jāapsver un ar viņiem jāapspriež alternatīvas terapijas izmantošana. Visos gadījumos jāizvērtē individuālie apstākļi. Ieteicams saņemt ieteikumus no speciālista, kuram ir pieredze <epilepsijas>, <bipolāro traucējumu> vai <migrēnas> ārstēšanā, ja nepieciešams.

Barošana ar krūti

[...]

Fertilitāte

[...]

Lietošanas instrukcija

[...]

2. Kas Jums jāzina pirms < X > lietošanas

[...]

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Svarīgs norādījums sievietēm

Bipolārie traucējumi <un> <migrēna>

- Ja esat grūtniece, bipolāro traucējumu <un> <migrēnas> ārstēšanai Jūs nedrīkstat lietot <Piešķirtais nosaukums>.

Ja esat dzemdēt spējīga sieviete, bipolāro traucējumu <un> <migrēnas> ārstēšanai Jūs nedrīkstat lietot <Piešķirtais nosaukums>, ja vien visā <Piešķirtais nosaukums> lietošanas laikā neizmantojat efektīvu

dzimstības kontroles (kontracepcijas) metodi. Nepārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> lietošanu vai kontracepcijas metodes izmantošanu, pirms neesat to apspriedusi ar ārstu. Ārsts Jums sniegs sīkākus ieteikumus.

Epilepsija

- Grūtniecības laikā Jūs nedrīkstat lietot <Piešķirtais nosaukums> epilepsijas ārstēšanai, izņemot gadījumus, kad citi līdzekļi Jums nav iedarbīgi.
- Ja esat dzemdēt spējīga sieviete, Jūs nedrīkstat lietot <Piešķirtais nosaukums> epilepsijas ārstēšanai, ja vien visā <Piešķirtais nosaukums> lietošanas laikā neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi. Nepārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> vai kontracepcijas līdzekļu lietošanu, kamēr neesat to pārrunājusi ar ārstu. Ārsts Jums sniegs sīkākus ieteikumus.

Grūtniecības laikā lietota valproāta radītais risks (neatkarīgi no slimības, kuras ārstēšanai tiek lietots valproāts)

- Ja plānojat grūtniecību vai ja Jums ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Grūtniecības laikā valproāta lietošana ir saistīta ar risku. Jo lielāka ir šo zāļu deva, jo lielāks ir risks, tomēr ar risku ir saistīta jebkāda šo zāļu deva, tostarp valproāta lietošana kombinācijā ar citām pretepilepsijas zālēm.
- Valproāts var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus un ietekmēt bērna fizisko un garīgo attīstību augšanas laikā pēc piedzimšanas.
- Visbiežāk ir ziņots par tādiem iedzimtiem defektiem kā *spina bifida* (mugurkauls nav pareizi attīstījies), sejas un galvaskausa anomālijām, sirds, nieru, urīnizvades sistēmas un dzimumorgānu anomālijām, ekstremitāšu defektiem un daudzām saistītām anomālijām, kas ietekmē vairākus orgānus un ķermeņa daļas. Iedzimtie defekti var izraisīt invaliditāti, kas var būt smaga.
- Ziņots par dzirdes traucējumiem vai kurlumu bērniem, kas grūtniecības laikā bijuši pakļauti valproāta iedarbībai.
- Ziņots par iedzimtām acu anomālijām bērniem, kas grūtniecības laikā bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, saistībā ar citām iedzimtām anomālijām. Šīs acu anomālijas var ietekmēt redzi.
- Ja grūtniecības laikā lietojat valproātu, salīdzinājumā ar citām sievietēm Jums ir lielāks risks, ka bērnam būs iedzimti defekti, kuru dēļ nepieciešama medicīniska ārstēšana. Tā kā valproāts ir lietots daudzus gadus, ir zināms, ka valproātu lietojošām sievietēm apmēram 11 no katriem 100 piedzimušajiem bērniem ir paredzamas iedzimtas patoloģijas, bet sievietēm, kurām epilepsijas nav, šis rādītājs ir 2–3 no katriem 100 piedzimušajiem bērniem.
- Ir aprēķināts, ka agrīnās attīstības traucējumi var būt 30–40 % pirmsskolas vecuma bērnu, kuru mātes grūtniecības laikā ir lietojušas valproātu. Šādiem bērniem var būt lēna runa un gaita, vājākas intelektuālās spējas nekā citiem bērniem, kā arī valodas un atmiņas traucējumi.
- Bērniem, kuri grūtniecības laikā bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, biežāk ir diagnosticēti autiskā spektra traucējumi, un ir daži pierādījumi tam, ka šiem bērniem ir lielāks uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS) rašanās risks.
- Pirms šo zāļu nozīmēšanas ārsts Jums būs izskaidrojis, kas var notikt ar bērnu, ja valproāta lietošanas laikā Jums iestāsies grūtniecība. Ja vēlāk nolemsiet, ka vēlaties bērnu, Jūs nedrīkstat pārtraukt zāļu vai kontracepcijas līdzekļu lietošanu, kamēr tas nav pārrunāts ar ārstu.
- Dažu kontracepcijas tablešu (estrogēnu saturošu kontracepcijas tablešu) lietošana var pazemināt valproāta līmeni Jūsu asinīs. Jums noteikti jākonsultējas ar ārstu par sev visvairāk piemēroto kontracepcijas (dzimstības kontroles) metodi.
- Ja esat meitenes, kam jālieto valproāts, vecāki vai aprūpētājs, Jums jāsažinās ar ārstu, tiklīdz valproātu lietojušajam bērnam pirmoreiz sākas menstruācijas.
- Konsultējieties ar ārstu par folskābes lietošanu laikā, kad cenšaties panākt grūtniecības iestāšanos. Folskābe var pazemināt vispārējo *spina bifida* un agrīna spontāna aborta risku, kas ir jebkuras grūtniecības laikā. Tomēr ir maz ticams, ka folskābe mazinās ar valproāta lietošanu saistīto iedzimto defektu risku.

Lūdzu, no tālāk aprakstītajām situācijām izvēlieties un izlasiet par situācijām, kas attiecas uz Jums:

- ES SĀKU LIETOT <PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS>**
- ES LIETOJU <PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS> UN NEPLĀNOJU GRŪTNIECĪBU**
- ES LIETOJU <PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS> UN PLĀNOJU GRŪTNIECĪBU**

O ESMU GRŪTNIECE UN LIETOJU <PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS>

ES SĀKU LIETOT <Piešķirtais nosaukums>

Ja šī ir pirmā reize, kad Jums ir nozīmēts <Piešķirtais nosaukums>, ārstam jābūt izskaidrojušam Jums risku, kādam būs pakļauts vēl nepiedzimušais bērns, ja Jums iestāsies grūtniecība. Ja Jums var būt bērni, Jums visu laiku, kamēr lietojat <Piešķirtais nosaukums>, noteikti bez pārtraukuma jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums ir nepieciešami ieteikumi par kontracepciju, konsultējieties ar ārstu vai ģimenes plānošanas klīniku.

Būtiskākā informācija:

- Pirms uzsākt ārstēšanu ar <Piešķirtais nosaukums>, ar ārsta apstiprinātu grūtniecības testa rezultātu jāizslēdz grūtniecības iespējamība.
- Visu laiku, kamēr lietojat <Piešķirtais nosaukums>, Jums jāizmanto efektīva dzimstības kontroles (kontracepcijas) metode.
- Jums jāapspriežas ar ārstu par piemērotu dzimstības kontroles (kontracepcijas) metodi. Ārsts Jūs informēs par kontracepciju un var Jūs nosūtīt pie speciālista konsultēties par kontracepciju.
- Jums regulāri (vismaz reizi gadā) jātiekas ar pieredzējušu bipolāro traucējumu, epilepsijas <vai> <migrēnas> ārstēšanas speciālistu. Šajās vizītēs ārsts pārliecināsies, vai Jūs zināt un saprotat visus riskus un ieteikumus par valproāta lietošanu grūtniecības laikā.
- Ja vēlaties bērnu, informējiet par to ārstu.
- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

ES LIETOJU <Piešķirtais nosaukums> UN NEPLĀNOJU GRŪTNIECĪBU

Ja turpināt <Piešķirtais nosaukums> lietošanu un neplānojat grūtniecību, Jums noteikti visu laiku, kamēr lietojat <Piešķirtais nosaukums>, bez pārtraukuma jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums ir nepieciešami ieteikumi par kontracepciju, konsultējieties ar ārstu vai ģimenes plānošanas klīniku.

Būtiskākā informācija

- Visu laiku, kamēr lietojat <Piešķirtais nosaukums>, Jums jāizmanto efektīva dzimstības kontroles (kontracepcijas) metode.
- Jums jāapspriežas ar ārstu par kontracepcijas (dzimstības kontroles) metodi. Ārsts Jūs informēs par kontracepciju un var Jūs nosūtīt pie speciālista konsultēties par kontracepciju.
- Jums regulāri (vismaz reizi gadā) jātiekas ar pieredzējušu bipolāro traucējumu, epilepsijas <vai> <migrēnas> ārstēšanas speciālistu. Šajā vizītē ārsts pārliecināsies, vai Jūs apzināties un saprotat visus riskus un ieteikumus par valproāta lietošanu grūtniecības laikā.
- Ja vēlaties bērnu, informējiet par to ārstu.
- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība.

ES LIETOJU <Piešķirtais nosaukums> UN PLĀNOJU GRŪTNIECĪBU

Ja plānojat grūtniecību, vispirms ieplānojiet tikšanos ar savu ārstu.

Nepārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> vai kontracepcijas līdzekļu lietošanu, kamēr par to neesat apspriedusies ar ārstu. Ārsts Jums sniegs sīkākus ieteikumus.

Bērniem, kas dzimuši valproātu lietojušām mātēm, ir nopietns iedzimtu defektu un attīstības traucējumu risks, kas var izraisīt smagu invaliditāti. Ārsts Jūs nosūtīs pie pieredzējuša bipolāro traucējumu, <migrēnas> vai epilepsijas ārstēšanas speciālista, lai būtu iespējams agrīni izvērtēt alternatīvas terapijas iespējas. Speciālists var veikt vairākus pasākumus, lai grūtniecības norise būtu maksimāli droša un lai maksimāli mazinātu jebkādu risku Jums un Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam.

Speciālists ilgi pirms grūtniecības iestāšanās var nolemt mainīt <Piešķirtais nosaukums> devu, tā vietā nozīmēt citas zāles vai arī pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar <Piešķirtais nosaukums>, lai nodrošinātu, ka Jūs slimība ir stabila.

Konsultējieties ar ārstu par folskābes lietošanu laikā, kad plānojat grūtniecību. Folskābe var samazināt vispārējo *spina bifida* un agrīna spontāna aborta risku, kas ir jebkuras grūtniecības laikā, tomēr ir maz ticams, ka tā mazinās ar valproāta lietošanu saistīto iedzimto defektu risku.

Būtiskākā informācija

- Nepārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> lietošanu, ja vien to nav ieteicis ārsts.
- Nepārtrauciet dzimstības kontroles (kontracepcijas) līdzekļu lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu un Jūs neesat izstrādājuši kopīgu plānu, kā kontrolēt Jūsu slimību un mazināt risku bērnam.
- Vispirms ieplānojiet ārsta apmeklējumu. Šajā vizītē ārsts pārlicināsies, vai Jūs apzināties un esat sapratusi visus riskus un ieteikumus par valproāta lietošanu grūtniecības laikā.
- Ilgi pirms grūtniecības iestāšanās ārsts mēģinās valproāta vietā Jums nozīmēt citas zāles vai pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar <Piešķirtais nosaukums>.
- Vienojieties par steidzamu ārsta apmeklējumu, ja Jums būs iestājusies grūtniecība vai ja domāsi, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība.

ESMU GRŪTNIECE UN LIETOJU <PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS>

Nepārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> lietošanu, ja vien to nav ieteicis ārsts, jo var pasliktināties Jūsu stāvoklis. Vienojieties par steidzamu ārsta apmeklējumu, ja Jums būs iestājusies grūtniecība vai ja domāsi, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība. Ārsts Jums sniegs sīkākus ieteikumus.

Bērniem, kas dzimuši valproātu lietojušām mātēm, ir nopietns iedzimtu defektu un attīstības traucējumu risks, kas var izraisīt smagu invaliditāti.

Jūs tiksiet nosūtīti pie bipolāro traucējumu vai epilepsijas ārstēšanā pieredzējuša speciālista, lai varētu izvērtēt alternatīvas terapijas iespējas.

Izņēmuma apstākļos, kad <Piešķirtais nosaukums> lietošana grūtniecības laikā ir vienīgā pieejamā iespēja, Jūs tiksiet ļoti rūpīgi novērota gan attiecībā uz pamatslimību, gan lai pārbaudītu vēl nepiedzimušā bērna attīstību. Jūs un Jūsu partneris varēsiet saņemt konsultācijas un atbalstu saistībā ar valproāta lietošanu grūtniecības laikā.

Konsultējieties ar ārstu par folskābes lietošanu. Folskābe var samazināt vispārējo *spina bifida* un agrīna spontāna aborta risku, kas ir jebkuras grūtniecības laikā, tomēr maz ticams, ka tā mazinās ar valproāta lietošanu saistīto iedzimto defektu risku.

Būtiskākā informācija

- Vienojieties par steidzamu ārsta apmeklējumu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja domāsi, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība.
- Nepārtrauciet <Piešķirtais nosaukums> lietošanu, ja vien to nav ieteicis ārsts.
- Jums noteikti jāsaņem nosūtījums pie epilepsijas, bipolāro traucējumu <vai> migrēnas ārstēšanā pieredzējuša speciālista, lai tiktu novērtētas citas ārstēšanas iespējas.
- Jums jāsaņem padziļināta konsultācija par <Piešķirtais nosaukums> lietošanas radīto risku grūtniecības laikā, arī par teratogenitāti (iedzimtu defektu rašanās iespējamību) un fiziskās un garīgās attīstības traucējumiem bērniem.
- Jums noteikti jāsaņem nosūtījums pie prenatalās uzraudzības speciālista, lai būtu iespējams konstatēt iespējamo patoloģiju rašanos.

[Nākamais teikums jāpielāgo atbilstoši attiecīgajā valstī spēkā esošajām prasībām]

Noteikti izlasiet no ārsta saņemto Informatīvo bukletu pacientēm. Ārsts ar Jums apspriedīs katru gadu aizpildāmo riska vērtēšanas veidlapu un lūgs Jums to parakstīt un saglabāt. No farmaceita Jūs saņemsiet arī Pacientes kartīti, kas atgādinās par valproāta radīto risku grūtniecības laikā.

<Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai ja plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar <ārstu> vai <farmaceitu>.

Svarīgs ieteikums vīriešu dzimuma pacientiem

Iespējamais risks, kas saistīts ar valproāta lietošanu trīs mēnešu laikā pirms bērna ieņemšanas

Pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem, kuru tēvi trīs mēnešu laikā pirms šo bērnu ieņemšanas ir ārstēti ar valproātu, ir iespējams kustību un garīgās attīstības (bērna agrīnās attīstības) traucējumu risks. Pētījumā aptuveni 5 bērniem no 100 bija šādi traucējumi, ja tēvi bija ārstēti ar valproātu, salīdzinot ar aptuveni 3 no 100 bērniem, ja tēvi bija ārstēti ar lamotrigīnu vai levetiracetāmu (citām zālēm Jūsu slimības ārstēšanai). Risks bērniem, kuru tēvi ārstēšanos ar valproātu ir pārtraukuši 3 mēnešus (laiks, kas nepieciešams, lai izveidotos jauni spermatozoīdi) vai agrāk pirms šo bērnu ieņemšanas, nav zināms. Pētījumam bija ierobežojumi un tādēļ nav skaidrs, vai kustību un garīgās attīstības traucējumu riska palielināšanos, par ko liecina pētījuma rezultāti, izraisa valproāts. Pētījums nebija pietiekami plašs, lai būtu iespējams noteikt konkrētu bērnam radušos kustību un garīgās attīstības traucējumu veidu risku.

Piesardzības nolūkos ārsts ar Jums pārrunās

- **iespējamo risku bērnam, kura tēvs ir ārstēts ar valproātu,**
- **nepieciešamību apsvērt efektīvas kontracepcijas (dzimstības kontroles) metodes izmantošanu Jums un Jūsu dzimumpartneri ārstēšanas laikā un trīs mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas,**
- **nepieciešamību konsultēties ar ārstu, kad plānojat radīt bērnu un pirms kontracepcijas (dzimstības kontroles) metodes izmantošanas pārtraukšanas, un**
- **atkarībā no Jūsu individuālās situācijas iespējamību slimības ārstēšanai izmantot citas zāles.**

Valproāta lietošanas laikā un trīs mēnešus pēc valproāta lietošanas pārtraukšanas neklūstiet par spermas donoru.

Ja domājat par bērna radīšanu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūsu dzimumpartneri iestājas grūtniecība, kamēr lietojāt valproātu 3 mēnešu periodā pirms bērna ieņemšanas, un Jums ir jautājumi, sazinieties ar ārstu. Nepārtrauciet ārstēšanos, vispirms nekonsultējoties ar ārstu. Ja pārtrauksiet ārstēties, var pastiprināties Jūsu slimības simptomi.

Jums regulāri jāapmeklē ārsts, kas izrakstījis zāles. Vizītes laikā ārsts ar Jums apspriedīs ar valproāta lietošanu saistītos piesardzības pasākumus un iespējamību Jūsu slimības ārstēšanai izmantot citas zāles atkarībā no individuālās situācijas.

Ir svarīgi izlasīt no ārsta saņemto Informatīvo bukletu pacientam. Jūs saņemsiet arī Pacienta kartīti no farmaceita ar atgādinājumu par iespējamo valproāta radīto risku.

3. Kā lietot <Piešķirtais nosaukums>

[...]

Meitenes un sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Ārstēšana ar <Piešķirtais nosaukums> jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi <epilepsijas> <vai> <bipolāro traucējumu> <vai> migrēnas ārstēšanā.

Vīriešu dzimuma pacienti

<Piešķirtais nosaukums> lietošanas uzsākšanu ieteicams uzraudzīt speciālistam, kuram ir pieredze epilepsijas <vai> bipolāro traucējumu <vai migrēnas> ārstēšanā – skatīt 2. punktu, “Svarīgs ieteikums vīriešu dzimuma pacientiem”.

III pielikums
Reģistrācijas nosacījumi

Valproātu un tam radniecīgas vielas saturošo zāļu reģistrācijas nosacījumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jeb RAĪ noteiktajos termiņos jāizpilda tālākminētie nosacījumi.

<p>Zāļu, kas satur valproātam radniecīgas vielas, RAĪ ir jāveic jauns neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai nodrošinātu papildu analīžu rezultātus, kas pieprasīti pētījuma EUPAS34201 rezultātu vērtēšanai, lai būtu iespējams turpināt pētīt saistību starp valproāta iedarbību uz tēva organismu un risku, ka viņa pēcnācējiem būs radušās iedzimtas anomālijas un nervu sistēmas attīstības traucējumi (tostarp autisms).</p> <p>Protokols <i>PRAC</i> jāiesniedz saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.n panta 1. punktu</p> <p>Pētījuma galīgais ziņojums <i>PRAC</i> jāiesniedz</p>	<p>sešu mēnešu laikā pēc <i>CMDh</i> vienošanās vai komisijas lēmuma pieņemšanas.</p> <p>viena gada laikā pēc pētījuma protokola apstiprināšanas.</p>
<p>Zāļu, kas satur valproātam radniecīgas vielas, RAĪ jāizstrādā un jāiesniedz izglītojoši materiāli saskaņā ar apstiprinātajiem pamatelementiem. Šiem materiāliem jānodrošina, lai zāļu nozīmētāji būtu informēti, un pacienti saprastu iespējamo risku, kas saistīts ar valproāta iedarbību uz tēva organismu.</p> <p>Tie attiecīgās valsts kompetentajām iestādēm jāiesniedz</p>	<p>trīs mēnešu laikā pēc <i>CMDh</i> vienošanās vai komisijas lēmuma pieņemšanas.</p>
<p>Visiem RAĪ jāatjaunina savi RPP un saskaņā ar atbilstošu procedūru tie jāiesniedz attiecīgajās valstu kompetentajās iestādēs.</p> <p>RPP jāatspoguļo tālākminētais.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nervu sistēmas attīstības traucējumi bērniem, kas dzimuši ar valproātu ārstētiem vīriešu dzimuma pacientiem, pirms tam, kad viņi ir ieņemti, kā svarīgs potenciālais risks. - Jābūt pabeigtam 1. kategorijas <i>PASS</i> par tēviem. - Jauns 1. kategorijas pētījums, lai būtu iespējams turpināt pētīt saistību starp valproāta iedarbību uz tēva organismu, kā arī iedzimtu anomāliju un nervu sistēmas attīstības traucējumu (tostarp autisma) risku pēcnācējiem. - Papildu riska mazināšanas pasākumi saistībā ar valproāta lietošanu vīriešu dzimuma pacientiem: <ul style="list-style-type: none"> o norādījumi vīriešu dzimuma pacientiem, o atjauninātā VAS paredzēto norādījumu pamatversija un o atjauninātā pacienta kartītes pamatversija 	<p>Trīs mēnešu laikā pēc <i>CMDh</i> vienošanās vai komisijas lēmuma pieņemšanas.</p>

IV pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2024. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksmē
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	11/03/2024
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	09/05/2024