Pielikums

Grozījumi zāļu apraksta attiecīgajos punktos un apakšpunktos

ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

[…]

4.2. apakšpunkts Devas un lietošanas veids

[…]

Sieviešu dzimuma bērni, pusaudzes, sievietes reproduktīvā vecumā un grūtnieces

<Piešķirtais nosaukums> lietošana jāsāk un jāuzrauga <epilepsijas> <vai> <bipolāro traucējumu> ārstēšanā pieredzējušam speciālistam. Ārstēšanu drīkst sākt tikai tad, ja citi ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai pacientam ir to nepanesība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu), un regulārās terapijas novērtējuma reizēs rūpīgi jāizvērtē to sniegtais ieguvums un radītais risks. <Piešķirtais nosaukums> ieteicams parakstīt monoterapijā un mazākā efektīvā devā, ja iespējams, ar ilgstošas darbības zāļu formu, lai izvairītos no lielas maksimālās koncentrācijas plazmā. Dienas deva jādala vismaz divās reizes devās.

[…]

4.4. apakšpunkts Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[…]

Sieviešu dzimuma bērni/Pusaudzes/Sievietes reproduktīvā vecumā/Grūtniecība

Tā kā valproātam ir liela teratogēniskas iedarbības iespēja un valproāts rada risku zīdaiņiem, kas *in utero* pakļauti tā iedarbībai, <Piešķirtais nosaukums> nedrīkst lietot sieviešu dzimuma bērni, pusaudzes, sievietes reproduktīvā vecumā un grūtnieces, izņemot gadījumus, kad citi iespējamie ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai pacientei ir to nepanesība. Zāļu lietošanas sniegtais guvums un radītais risks rūpīgi jāizvērtē regulārās terapijas atkārtotas vērtēšanas reizēs, pubertātes laikā un nekavējoties tad, ja <Piešķirtais nosaukums> lietojusi sieviete reproduktīvā vecumā plāno grūtniecību vai viņai iestājas grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva pretapaugļošanās metode, un sievietes jāinformē par risku, kas saistīts ar <Piešķirtais nosaukums> lietošanu grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Valproāta lietošanu drīkst turpināt tikai tad, ja <epilepsijas> <vai> <bipolāru traucējumu> ārstēšanā pieredzējis ārsts atkārtoti izvērtējis valproāta terapijas sniegto guvumu un radīto risku pacientam.

[…]

4.6. apakšpunkts Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

[…]

<Piešķirtais nosaukums> nedrīkst lietot sieviešu dzimuma bērni, pusaudzes, sievietes reproduktīvā vecumā un grūtnieces, izņemot gadījumus, kad citi ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai pacientei ir to nepanesība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Ja sieviete plāno grūtniecību, ir jādara viss iespējamais, lai pirms apaugļošanās viņa sāktu lietot citu piemērotu ārstēšanas līdzekli, ja tas ir iespējams.

Ar valproāta lietošanu grūtniecības laikā saistītais risks

Gan valproāta monoterapija, gan valproāta politerapija ir saistīta ar patoloģisku grūtniecības iznākumu. Pieejamie dati liecina, ka pretepilepsijas politerapija, kas ietver valproātu, ir saistīta ar lielāku piedzimtu malformāciju risku nekā valproāta monoterapija.

Piedzimtas malformācijas

Metaanalīzē iegūtie dati (arī no reģistriem un kohortas pētījumiem) liecina, ka 10,73 % bērnu, kas dzimuši ar epilepsiju slimām, grūtniecības laikā tikai valproātu lietojušām sievietēm, ir piedzimtas malformācijas (95 % TI: 8,16–13,29). Šis nozīmīgu malformāciju risks ir lielāks nekā kopējā populācijā, kur risks ir aptuveni 2 – 3 %. Risks ir devatkarīgs, taču nav iespējams noteikt sliekšņa devu, par kuru mazāku valproāta devu lietošana risku nerada.

Pieejamie dati liecina, ka biežāk rodas gan nelielas, gan nozīmīgas malformācijas. Biežākie malformāciju veidi ir nervu caurulītes defekti, sejas dismorfisms, lūpas un aukslēju šķeltne, kraniostenoze, sirds, nieru un uroģenitālās sistēmas defekti, ekstremitāšu defekti (arī spieķa kaula bilaterāla aplāzija) un multiplas anomālijas dažādās orgānu sistēmās.

Attīstības traucējumi

Dati liecina, ka valproāta iedarbība *in utero* var nevēlami ietekmēt bērna garīgo un fizisko attīstību. Risks ir šķietami devatkarīgs, taču pēc pieejamiem datiem nav iespējams noteikt sliekšņa devu, par kuru mazāku valproāta devu lietošana risku nerada. Precīzs gestācijas periods, kad pastāv šīs iedarbības risks, nav skaidrs, un riska iespējamību nevar izslēgt visā grūtniecības laikā.

Pētījumi par pirmsskolas vecuma bērniem, kas *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, liecina, ka līdz pat 30 – 40 % bērnu ir kavēta agrīnā attīstība, piemēram, bērns sāk runāt un staigāt vēlāk, ir vājākas intelektuālās spējas, vājas valodas prasmes (runa un sapratne) un atmiņas traucējumi.

Inteliģences koeficients (IQ), kas noteikts skolas vecuma bērniem (6 gadu vecumā), kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, vidēji bija par 7 – 10 punktiem mazāks nekā bērniem, kas bija pakļauti citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Lai arī nevar izslēgt citu jaucējfaktoru nozīmi, pierādījumi par bērniem, kuri pakļauti valproāta iedarbībai, liecina, ka intelektuālās attīstības traucējumu risks var nebūt atkarīgs no mātes IQ.

Datu par ilgtermiņa galarezultātiem ir maz.

Pieejamie dati liecina, ka bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, ir lielāks autiskā spektra traucējumu risks (aptuveni trīs reizes) un bērnu autisma risks (aptuveni piecas reizes) nekā kopējā pētījuma populācijā.

Neliels datu apjoms liecina, ka bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti valproāta iedarbībai, var būt lielāka uzmanības deficīta/hiperaktivitātes traucējumu (UDHT) simptomu rašanās iespēja.

Sieviešu dzimuma bērni, pusaudzes un sievietes reproduktīvā vecumā (skatīt iepriekš un 4.4. apakšpunktu)

Ja sieviete vēlas plānot grūtniecību

- Grūtniecības laikā toniski-kloniski krampji un *status epilepticus* ar hipoksiju mātei var radīt noteiktu nāves risku mātei un vēl nedzimušajam bērnam.
- Sievietēm, kuras plāno grūtniecību vai kurām ir iestājusies grūtniecība, atkārtoti jāizvērtē valproāta terapija

- Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ir jādara viss iespējamais, lai pirms apaugļošanās tiktu sākta cita piemērota terapijas līdzekļa lietošana, ja tas ir iespējams (skatīt 4.6. apakšpunktu).

- Valproāta lietošanu nedrīkst pārtraukt, ja <epilepsijas> <vai> <bipolāru traucējumu> ārstēšanā pieredzējis ārsts nav atkārtoti izvērtējis valproāta terapijas sniegto ieguvumu un radīto risku pacientam. Ja, pamatojoties uz rūpīgu ieguvuma un riska izvērtējumu, valproāta lietošana grūtniecības laikā ir jāturpina, ir ieteicams:

  - lietot mazāko efektīvo devu un valproāta dienas devu dalīt vairākās mazās devās, kas lietojamas dienas laikā. Ilgstošas darbības zāļu formu lietošana var būt ieteicamāka par cita veida zāļu formu lietošanu, lai izvairītos no lielas maksimālās koncentrācijas plazmā;

  - folāta papildu lietošana pirms grūtniecības var mazināt nervu caurulītes defektu risku, kāds pastāv jebkuras grūtniecības gadījumā. Tomēr pieejamie pierādījumi neliecina, ka tas novērš valproāta iedarbības izraisīto piedzimto defektu vai malformāciju rašanos;

  - organizēt īpašu prenatālo kontroli, lai atklātu iespējamos nervu caurulītes defektus vai citas malformācijas.

<u>Risks jaundzimušajam</u>

- Ļoti retos gadījumos jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas valproātu, ziņots par hemorāģiskā sindroma rašanos. Šis hemorāģiskais sindroms ir saistīts ar trombocitopēniju, hipofibrinogenēmiju un/vai citu asinsreces faktoru daudzuma samazināšanos. Ticis ziņots arī par afibrinogenēmiju, kas var būt letāla. Taču šis sindroms ir jāatšķir no K vitamīna faktoru daudzuma samazināšanās, ko ierosina fenobarbitāls un enzīmu induktori. Tāpēc jaundzimušajiem jānosaka trombocītu skaits, fibrinogēna līmenis plazmā, jāveic asinsreces testi un jāpārbauda asinsreces faktori.
- Jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības trešajā trimestrī lietojušas valproātu, ziņots par hipoglikēmijas gadījumiem.
- Jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas valproātu, ziņots par hipotireozes gadījumiem.
- Jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības pēdējā trimestrī lietojušas valproātu, iespējams zāļu pārtraukšanas sindroms (kā piemēram, ažitācija, aizkaitināmība, pastiprināta uzbudināmība, nervozitāte, hiperkinēzija, tonusa traucējumi, trīce, krampji un barošanas traucējumi).

<u>Barošana ar krūti</u>

Valproāts izdalās cilvēka mātes pienā koncentrācijā, kas atbilst 1 % līdz 10 % līmeņa mātes serumā. Zāles lietojušo sieviešu zīdītiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem konstatēti hematoloģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ņemot vērā krūts barošanas radīto ieguvumu bērnam un terapijas nozīmi sievietei, ir jāpieņem lēmums pārtraukt krūts barošanu vai pilnīgi/uz laiku pārtraukt <Piešķirtais nosaukums> lietošanu.

Fertilitāte

Sievietēm, kas lieto valproātu, ziņots par amenoreju, policistiskām olnīcām un paaugstinātu testosterona līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Valproāta lietošana var izraisīt fertilitātes traucējumus arī vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gadījumu ziņojumi liecina, ka fertilitātes traucējumi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir atgriezeniski.

[…]

4.8. apakšpunkts Nevēlamās blakusparādības

[…]

Piedzimtas malformācijas un attīstības traucējumi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

[…]

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; Fakss: +371 67078428.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

[…]