

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća zadanog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS) za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat i na koji(e) se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, znanstveni zaključci su sljedeći:

Razmotrivši rezultate završnog izvješća ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS), zadanog nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrži(e) valproat u Europskoj Uniji (EU), u okviru arbitražnog postupka prema članku 31. dovršenog 2018., zajedno s dosadašnjim nekliničkim podacima iz literature, doprinosom vanjskih dionika (uključujući predstavnike bolesnika i organizacija zdravstvenih radnika) i kliničkih stručnjaka koji su prisustvovali znanstvenoj savjetodavnoj skupini (engl. *scientific advisory group*, SAG) za neurologiju, kako je dogovoreno tijekom plenarnog sastanka održanog 8.-11. siječnja 2024. PRAC se složio da:

Rezultati populacijskog, retrospektivnog kohortnog ispitivanja koje je koristilo baze podataka iz Danske (DK), Švedske (SE) i Norveške (NO), provedene kako bi se procijenio rizik od neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz spektra autizma, kao i prirodene malformacije u djece očeva koji su liječeni valproatom, upućuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz spektra autizma, ali bez razlike u riziku od prirodnih malformacija kod djece čiji su očevi liječeni valproatom u usporedbi s djecom čiji su očevi liječeni lamotriginom ili levetiracetamom. Trend povećanog rizika od neurorazvojnih poremećaja (uključujući poremećaje iz spektra autizma), iako nije bio značajan u tri pojedinačne zemlje, bio je vidljiv u podacima iz NO, SE i DK, a kombinirani podaci iz ove tri zemlje pokazali su granično statistički značajan povećani rizik. Međutim, uzimajući u obzir ograničenja ispitivanja, uključujući potencijalne ometajuće čimbenike (engl. *confounding*), tj. indikaciju i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina, zajedno s (ograničenim) informacijama iz drugih izvora, te doprinos vanjskih dionika i kliničkih stručnjaka, PRAC je smatrao da je rizik potencijalan (tj. uzročnost nije utvrđena).

Uzimajući u obzir ozbiljnost neurorazvojnih poremećaja (uključujući poremećaje iz spektra autizma) i njihov cjeloživotni utjecaj na djecu i obitelji, PRAC je također zaključio da bi rezultate ispitivanja, uključujući i njihove neizvjesnosti, trebalo komunicirati prema bolesnicima i zdravstvenim radnicima i potvrdio da su trenutno dostupni podaci bili dovoljni da opravdaju primjenu mjera predostrožnosti proporcionalnih riziku, također i u svjetlu potvrđenog i većeg rizika za djecu nakon izloženosti valproatu *in utero*. Podaci dobiveni od kliničkih stručnjaka i dionika također su poduprli zaključak PRAC-a o zahtjevu prema nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet da istraže neizvjesnost ovog potencijalnog rizika, putem (novih) dodatnih analiza (uključujući analize podskupina i stratifikaciju), kao dio novog PASS ispitivanja kategorije 1, s odgovarajućim ključnim točkama.

U svjetlu svega gore navedenog, vezano uz bolesnike muškog spola, PRAC je preporučio **ažuriranje informacija o lijeku** za lijekove koji sadrže valproat kako bi se uključilo sljedeće:

- Preporučuje se da liječenje valproatom započinje i nadzire liječnik specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije <ili> bipolarnog poremećaja.<ili migrene>. Liječnici specijalisti su općenito najbolje upoznati s uvjetima propisivanja te su u najboljoj poziciji da (ponovno) procijene potrebu za započinjanjem ili nastavkom liječenja valproatom ili potrebu za prelaskom na drugi lijek, u slučaju da muški bolesnik želi začeti dijete.
- Potreba za redovitim pregledom od strane liječnika specijalista, kako bi se procijenilo je li valproat (još uvijek) najprikladnije liječenje i podsjetilo muškog bolesnika na potencijalni rizik za neurorazvojne poremećaje (uključujući poremećaje iz spektra autizma) ukoliko se liječi s valproatom tijekom začeća i kako bi se razgovaralo o tome želi li muški bolesnik začeti dijete. Odluku o potrebi i učestalosti takvog pregleda mogu donijeti bolesnik i zdravstveni radnik, uzimajući u obzir potrebe bolesnika i pojedinačne okolnosti.

- Informacije o potencijalnom riziku od neurorazvojnih poremećaja u potomaka čiji su očevi liječeni valproatom u razdoblju začeća, uključujući preporuku liječnicima koji propisuju lijek da obavijeste bolesnike o potencijalnom riziku, rasprava o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije u muških bolesnika (i njihovih partnerica) koji koriste valproat, savjet muškim bolesnicima da se konzultiraju sa svojim liječnikom specijalistom kada planiraju začeti dijete i prije prekida kontracepcije, te da razmotre mogućnost drugih terapijskih opcija u slučaju da muški bolesnici koji koriste valproat planiraju začeti dijete. Muške bolesnike također treba savjetovati da ne doniraju spermiju dok su na liječenju valproatom i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.
- Edukacijski materijali dostupni zdravstvenim radnicima i bolesnicima. Bolesnicima muškog spola koji se liječe valproatom potrebno je osigurati vodič za bolesnike.

PRAC je također preporučio sljedeće **dodatne mjere minimizacije rizika**:

- Potrebno je ažurirati postojeći vodič za zdravstvene radnike dodajući dio posvećen muškim bolesnicima, informirati zdravstvene radnike o potencijalnom riziku od neurorazvojnih poremećaja (uključujući poremećaje iz spektra autizma) kod djece čiji su očevi liječeni valproatom i osigurati savjetovanje muškim bolesnicima i njihovim partnericama. Povjerenstvo je usuglasilo ažuriranu „osnovnu verziju vodiča za zdravstvene radnike“ na engleskom jeziku s posebnim dijelom o primjeni valproata kod muških bolesnika, kako bi se nadopunila trenutna verzija, koja je usmjerena na program prevencije trudnoće za djevojčice i žene reproduktivne dobi.
- Potrebno je ažurirati karticu za bolesnike s informacijama o potencijalnom riziku od neurorazvojnih poremećaja kod djece čiji su očevi liječeni valproatom. Ova kartica, pričvršćena na vanjsko pakiranje, osigurava distribuciju informacija svim bolesnicima svaki put kada se valproat izda. Osim toga, olakšava ljekarnicima podsjećanje bolesnika na rizike povezane s lijekom bez potrebe da sami distribuiraju materijale.
- Potrebno je izraditi novi vodič za bolesnike posvećen muškim bolesnicima za informiranje i olakšavanje rasprave o rizicima. Budući da se samo ograničeni podaci mogu uključiti u postojeću karticu za bolesnike, PRAC je smatrao ključnim da bolesnici budu dobro informirani o potencijalnom riziku za potomstvo kada se valproat koristi u vrijeme začeća i savjetovani kako smanjiti taj rizik. Vodič za bolesnike trebao bi objasniti dostupne dokaze, neizvjesnosti o riziku i detaljna razmatranja za primjenu valproata u muških bolesnika. Budući da se ključne poruke koje treba obraditi u ovom edukacijskom materijalu za muške bolesnike razlikuju od ključnih poruka koje se obrađuju u materijalu za žene, PRAC je smatrao potrebnim izradu zasebnog vodiča za muške bolesnike.

PRAC je preporučio distribuciju **pisma zdravstvenim radnicima** (eng. *dear healthcare professional communication*, DHPC) kako bi se zdravstveni radnici informirali o potencijalnom riziku primjene valproata kod muških bolesnika, potrebi informiranja muških bolesnika koji se trenutno liječe valproatom vezano za postojanje potencijalnog rizika, potrebi razmatranja revizije liječenja kod tih bolesnika, predloženim preporukama i ažuriranju informacija o lijeku.

Svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju dostaviti ažurirani RMP unutar 3 mjeseca nakon završetka postupka EMEA-H-N-PSR-J-0043, u kojem se navodi da je dovršeno PASS ispitivanje vezano uz utjecaj koji primjena valproata kod muških bolesnika ima na njihovo potomstvo, i u kojem se na odgovarajući način odražavaju rezultati navedenog ispitivanja i sve rutinske i dodatne mjere minimizacije rizika koje je odobrio PRAC u tekućem postupku. Kao što je preporučeno, u dokument bi također trebalo biti uključeno i novo PASS ispitivanje kategorije 1.

**Daljnje radnje za nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

- Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet se snažno potiču da objave rezultate ovog PASS ispitivanja u znanstvenom časopisu: dijeljenje rezultata ispitivanja bilo bi korisno i relevantno za buduća istraživanja.
- Što se tiče dodatnih analiza, protokol ispitivanja treba dostaviti PRAC-u na pregled i odobrenje u roku od 6 mjeseci nakon završetka tekućeg postupka. Dodatne analize trebale bi se provesti kao dio novog PASS ispitivanja kategorije 1, koje se odnosi na pitanja navedena u PRAC-ovom izvješću o ocjeni.

### **Daljnje radnje za nacionalna nadležna tijela:**

Kako bi se povećala svijest u kliničkoj praksi, nacionalna nadležna tijela mogu razmotriti dodatne alate (uključujući relevantne časopise) i prilagođene inicijative na nacionalnoj razini za poticanje širenja informacija o potencijalnom riziku od neurorazvojnih poremećaja kod djece očeva liječenih valproatom i savjeta za zdravstvene radnike i bolesnike.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka o rezultatima ispitivanja lijeka(ova) koji sadrži(e) djelatnu tvar valproat i na koje se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika gore navedenog(ih) lijeka(ova) nepromijenjen, uz gore navedene predložene izmjene.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na koje se odnosi ovo završno izvješće PASS ispitivanja.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar valproat, u dijelovima 4.2, 4.4 i 4.6 sažetka opisa svojstava o lijeku i dijelovima 2 i 3 upute o lijeku (novi tekst **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

[...]

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

##### Doziranje

[...]

##### Djevojčice i žene reproduktivne dobi

Liječenje lijekom <ime lijeka> mora započeti i nadzirati specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije <ili> bipolarnog poremećaja ili <migrene>. Valproat se u djevojčica i žena reproduktivne dobi smije primjenjivati samo ako druge terapije nisu djelotvorne ili ako ih bolesnica ne podnosi.

Valproat se propisuje i izdaje sukladno programu prevencije trudnoće kod upotrebe valproata (dijelovi 4.3 i 4.4).

Na redovitim liječničkim pregledima potrebno je pažljivo preispitivati omjer koristi i rizika liječenja.

Valproat je poželjno propisati u monoterapiji i u najnižoj djelotvornoj dozi, po mogućnosti u formulaciji s produljenim oslobađanjem. Dnevnu dozu treba podijeliti na najmanje dvije zasebne doze (vidjeti dio 4.6).

##### **Muški bolesnici**

**Preporučuje se da liječenje lijekom <ime lijeka> započinje i nadzire specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije <ili> bipolarnog poremećaja <ili migrene> (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).**

##### Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

[...]

##### Način primjene

[...]

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

## **Program prevencije trudnoće**

Valproat ima visok teratogeni potencijal te postoji visok rizik od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja u djece izložene valproatu *in utero* (vidjeti dio 4.6).

<ime lijeka> je kontraindiciran u sljedećim situacijama:

### Liječenje epilepsije

- u trudnoći, osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### Liječenje bipolarnog poremećaja <i prevencija napadaja migrene>

- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### Uvjeti programa prevencije trudnoće:

Liječnik koji propisuje lijek mora:

- procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje, raspraviti o terapijskim mogućnostima i osigurati da razumije rizike i mjere potrebne za minimizacije rizika.
- procijeniti potencijal za nastanak trudnoće u svih bolesnica.
- osigurati da je bolesnica razumjela i prepoznala važnost rizika od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika u djece izložene valproatu *in utero*.
- osigurati da bolesnica razumije potrebu provođenja testova na trudnoću prije početka liječenja i tijekom liječenja, po potrebi.
- osigurati da bolesnica dobije savjet vezan uz korištenje kontracepcije te da je sposobna pridržavati se zahtjeva za primjenu učinkovite kontracepcije (za dodatne detalje, molimo pogledajte dio o kontracepciji u nastavku ovog uokvirenog upozorenja), bez prekida tijekom cijelog trajanja liječenja valproatom.
- osigurati da bolesnica razumije potrebu za redovitom (barem jednom godišnje) procjenom liječenja od strane specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja <ili migrene>
- osigurati da bolesnica razumije da je potrebno obratiti se svom liječniku što prije ako planira trudnoću kako bi se osiguralo pravodobno razmatranje i prelazak na liječenje drugom odgovarajućom terapijom prije začeća te prije nego što se prekine kontracepcija
- osigurati da bolesnica razumije da je u slučaju trudnoće potrebno odmah se obratiti svom liječniku.
- osigurati da bolesnica dobije vodič za bolesnike
- osigurati da je bolesnica potvrdila razumijevanje opasnosti i potrebnih mjera predostrožnosti povezanih s primjenom valproata (Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom).

Ovi se uvjeti također odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako liječnik smatra da postoje iznimni razlozi koji upućuju na to da nema rizika od trudnoće.

## Djevojčice

- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/staratelji djevojčica razumiju potrebu da se obrate liječniku specijalistu nakon što djevojčica koja se liječi valproatom dobije prvu menstruaciju.
- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/staratelji djevojčica nakon prve menstruaciju dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika, u djece izložene valproatu *in utero*.
- U bolesnica nakon prve menstruacije, specijalist koji propisuje lijek mora jednom godišnje ponovno ocijeniti potrebu liječenja valproatom i razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako je liječenje valproatom jedino odgovarajuće, potrebno je razgovarati o potrebi korištenja učinkovite kontracepcije i o svim drugim uvjetima programa prevencije trudnoće. Liječnik specijalist mora poduzeti sve što je moguće kako bi djevojčice prebacio na drugo odgovarajuće liječenje prije odrasle dobi.

## Test na trudnoću

Prije započinjanja liječenja valproatom mora se isključiti trudnoća. U žena reproduktivne dobi ne smije se započeti liječenje valproatom bez negativnog nalaza testa na trudnoću (test na trudnoću na uzorku plazme), koji je potvrdio liječnik, a kako bi se izbjegla neželjena primjena u trudnoći.

## Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi kojima je propisan valproat moraju koristiti učinkovitu kontracepciju bez prekida tijekom cijelog vremena liječenja valproatom. Bolesnicama se moraju osigurati sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće te ih treba uputiti da zatraže savjet o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Treba koristiti barem jednu učinkovitu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik kontracepcije neovisan o korisniku kao što je intrauterini uložak ili implantat) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući barijernu metodu. Prilikom odabira metode kontracepcije potrebno je procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja te uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje i pridržavanje odabranih mjera. Čak i ako bolesnica ima amenoreju mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji.

## Lijekovi koji sadže estrogen

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, potencijalno može dovesti do smanjene učinkovitosti valproata (vidjeti dio 4.5). Liječnik koji propisuje lijek mora pratiti klinički odgovor na liječenje valproatom (kontrola epileptičkih napadaja ili kontrola raspoloženja) prilikom započinjanja ili prekida liječenja s lijekovima koji sadrže estrogen. Suprotno tome, valproat ne smanjuje učinkovitost hormonskih kontraceptiva.

## Godišnje procjene liječenja od strane specijalista

Liječnik specijalist mora barem jednom godišnje procijeniti je li liječenje valproatom najbolji izbor za bolesnicu. Specijalist treba raspraviti sadržaj Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom na početku liječenja i kod svake godišnje procjene te osigurati da bolesnica razumije njegov sadržaj.

## Planiranje trudnoće

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Treba poduzeti sve moguće mjere kako bi se bolesnice prebacilo na drugo odgovarajuće liječenje prije začeća i prije ukidanja kontracepcije (vidjeti dio 4.6). Ako prebacivanje nije moguće, ženu se mora dodatno



savjetovati vezano uz rizik koji korištenje valproata predstavlja za nerođeno dijete, a kako bi se podržala njezina informirana odluka o planiranju obitelji.

Za indikaciju bipolarni poremećaj <i><migrena> ako žena planira trudnoću mora se savjetovati sa specijalistom za liječenje bipolarnog poremećaja <i><migrena>, a liječenje valproatom mora se prekinuti te ako je potrebno zamijeniti s drugim odgovarajućim liječenjem prije začeća i prije prekida kontracepcije.

#### U slučaju trudnoće

Ako žena koja koristi valproat zatrudni mora se odmah uputiti liječniku specijalistu zbog ponovne procjene liječenja valproatom te razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja. Bolesnice koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalisti s iskustvom u <teratologiji> {prilagoditi ovisno o zdravstvenom sustavu} za procjenu i savjetovanje vezano uz izloženost u trudnoći (vidjeti dio 4.6).

#### Ljekarnik mora osigurati:

- da se kartica za bolesnice osigura uz svako izdavanje lijeka te da bolesnica razumije njezin sadržaj
- da savjetuju bolesnice da ne prekidaju liječenje valproatom te da se odmah obrate liječniku specijalistu u slučaju sumnje na trudnoću ili planiranja trudnoće

#### Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i bolesnicama u izbjegavanju izloženosti valproatu tijekom trudnoće, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurao je edukacijske materijale kako bi dodatno naglasio upozorenja i pružio smjernice vezano uz primjenu valproata u žena reproduktivne dobi te pojedinosti programa prevencije trudnoće. Vodič za bolesnice i kartica za bolesnice trebaju biti osigurani svim ženama reproduktivne dobi koje se liječe valproatom.

Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom treba koristiti na početku liječenja i tijekom svake godišnje procjene liječenja valproatom od strane liječnika specijalista.

### **Primjena kod muških bolesnika**

**Retrospektivno opservacijsko ispitivanje ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom muškaraca liječenih lamotriginom ili levetiracetamom (vidjeti dio 4.6).**

**Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebaju obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku (vidjeti dio 4.6) i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermiju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.**

**Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio ostaje li valproat i dalje najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju <epilepsije> <bipolarnog poremećaja> <ili><migrene>.**

**Dostupni su edukacijski materijali za zdravstvene radnike i muške bolesnike. Bolesnicima muškog spola koji koriste valproat potrebno je osigurati vodič za bolesnike.**

[...]

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća i žene reproduktivne dobi

[...]

#### Teratogenost i učinci na razvoj zbog izloženosti *in utero*

##### *Rizik izloženosti u trudnoći povezan s valproatom*

**U žena**, i monoterapija valproatom i politerapija koja uključuje valproat često se povezuju s patološkim ishodima trudnoće. Dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od značajnih prirodnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja i u monoterapiji i u politerapiji valproatom u usporedbi s populacijom koja nije liječena valproatom.

Pokazalo se da valproat prelazi placentarnu barijeru kod životinjskih vrsta i kod ljudi (vidjeti dio 5.2).

U životinja: teratogeni učinci dokazani su kod miševa, štakora i kunića (vidjeti dio 5.3).

#### Prirodne malformacije zbog izloženosti *in utero*

[...]

#### Neurorazvojni poremećaji zbog izloženosti *in utero*

[...]

#### Ako žena planira trudnoću

[...]

#### Trudnice

[...]

#### Rizik u novorođenčeta

[...]

### **Muškarci i potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća**

**Retrospektivno opservacijsko ispitivanje u 3 nordijske države ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece (u dobi od 0 do 11 godina starosti) čiji su očevi bili liječeni valproatom u monoterapiji tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji, sa skupnim prilagođenim omjerom hazarda (HR) od 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Prilagođeni kumulativni rizik od neurorazvojnih poremećaja kretao se između 4,0% do 5,6% u skupini liječenoj valproatom naspram 2,3% do 3,2% u kompozitnoj skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom. Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko za istraživanje povezanosti s određenim podtipovima neurorazvojnih poremećaja, a ograničenja ispitivanja uključivala su moguće ometajuće čimbenike, tj. indikaciju i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina. Prosječno vrijeme praćenja djece u skupini liječenoj valproatom kretalo se između 5,0 i 9,2 godina u usporedbi s 4,8 i 6,6 godina za djecu u skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom. Sveukupno, moguć je povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi bili liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća, međutim uzročna uloga valproata nije potvrđena. Osim toga, ispitivanje nije procijenilo rizik od neurorazvojnih poremećaja za djecu muškaraca koji su prestali uzimati valproat više**

**od 3 mjeseca prije začeća (tj. kod kojih je postojalo razdoblje nove spermatogeneze bez izlaganja valproatu).**

**Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebali bi obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermu tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.**

**Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio je li valproat najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju <epilepsije> <bipolarneog poremećaja> <migrene>.**

Dojenje

[...]

Plodnost

[...]

**Uputa o lijeku**

[...]

**2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati><primjenjivati> X**

[...]

**Trudnoća, dojenje i plodnost**

**Važni savjeti za žene**

Bipolarni poremećaj <i> <migrena>

- Ne smijete uzimati <ime lijeka> za liječenje bipolarnog poremećaja <i> <migrene> ako ste trudni.
- Ne smijete uzimati <ime lijeka> za liječenje bipolarnog poremećaja <i> <migrene>, ako ste žena reproduktivne dobi, osim ako koristite učinkovitu kontracepciju za cijelo vrijeme liječenja s lijekom <ime lijeka>. Nemojte prestati uzimati <ime lijeka> ili prestati koristiti kontracepciju sve dok o tome ne razgovarate s Vašim liječnikom. Vaš liječnik će Vas savjetovati o daljnjim koracima.

Epilepsija

- Ne smijete uzimati <ime lijeka> za liječenje epilepsije ako ste trudni, osim ako ništa drugo kod Vas ne djeluje.
- Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, ne smijete uzimati <ime lijeka> za liječenje epilepsije, osim ako koristite učinkovitu kontracepciju cijelo vrijeme liječenja lijekom <ime lijeka> ). Nemojte prestati uzimati lijek <ime lijeka> ili koristiti kontracepciju sve dok o tome ne razgovarate s Vašim liječnikom. Vaš liječnik će Vas savjetovati o daljnjim koracima.

### Rizici valproata kad se uzima tijekom trudnoće (bez obzira na bolest za koju se koristi valproat)

- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako ste trudni ili planirate imati dijete.
- Valproat nosi rizike ako se uzima u trudnoći. Što je veća doza, veći su i rizici, ali sve doze sa sobom nose rizik uključujući i kada se valproat primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.
- Može uzrokovati ozbiljne urođene mane i utjecati na fizički i mentalni razvoj djeteta dok raste nakon rođenja. Najčešće prijavljene urođene mane uključuju rascjep kralježnice (spina bifida; stanje kod kojega kosti kralježnice nisu pravilno razvijene); malformacije (poremećaj oblika) lica i lubanje; malformacije srca, bubrega, mokraćnih putova i spolnih organa; oštećenje udova i više povezanih malformacija koje utječu na nekoliko organa i dijelova tijela. Urođene mane mogu dovesti do invaliditeta koji može biti ozbiljan.
- Kod djece izložene valproatu tijekom trudnoće zabilježeni su problemi sa sluhom ili gluhoća.
- U djece izložene valproatu tijekom trudnoće prijavljene su malformacije oka koje su povezane s drugim urođenim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.
- Ako uzimate valproat tijekom trudnoće, kod Vas postoji veći rizik, nego kod drugih žena, da ćete roditi dijete s urođenim manama koje će trebati liječiti. Budući da se valproat koristi već mnogo godina, znamo da će u žena liječenih valproatom približno 11 djece na svakih 100 rođenih imati urođene mane. Među ženama koje nemaju epilepsiju, taj omjer iznosi 2-3 djeteta na 100 rođenih.
- Procjenjuje se da bi do 30-40% djece predškolske dobi čije su majke uzimale valproat tijekom trudnoće moglo imati poteškoća u ranom razvoju. Ta će djeca možda kasnije prohodati i progovoriti, mogu imati manje razvijene intelektualne sposobnosti od ostale djece te poteškoće s jezičnim vještinama i pamćenjem.
- Poremećaji iz autističnog spektra češće se dijagnosticiraju u djece izložene valproatu tijekom trudnoće, a postoje i neki dokazi da su ta djeca pod povećanim rizikom od razvoja poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD).
- Prije nego što Vam propiše ovaj lijek, liječnik će Vam objasniti što bi se moglo dogoditi Vašem djetetu ako zatrudnite dok uzimate valproat. Ako kasnije odlučite da želite imati dijete, nemojte prestati uzimati lijek ili prestati koristiti kontracepciju sve dok o tome ne razgovarate s Vašim liječnikom.
- Ako ste roditelj ili skrbnik djevojčice liječene valproatom, trebate se obratiti liječniku kada Vaše dijete koje uzima valproat dobije prvu menstruaciju.
- Neki lijekovi za sprječavanje začeća (lijekovi za sprječavanje začeća koji sadrže estrogen) mogu smanjiti razinu valproata u krvi. Obavezno razgovarajte s Vašim liječnikom o metodi kontracepcije (sprječavanja začeća) koja je najbolja za Vas.
- Pitajte Vašeg liječnika o uzimanju folatne kiseline kada ćete pokušavati zatrudnjeti. Folatna kiselina može smanjiti opći rizik od rascjepa kralježnice i ranog spontanog pobačaja, koji je prisutan kod svih trudnoća. Međutim, nije vjerojatno da će smanjiti rizik od urođenih mana povezanih s primjenom valproata.

### **Između niže navedenih situacija odaberite i pročitajte onu koja se odnosi na Vas:**

- ZAPOČINJEM LIJEČENJE LIJEKOM <IME LIJEKA>
- UZIMAM <IME LIJEKA> I NE PLANIRAM IMATI DIJETE
- UZIMAM <IME LIJEKA> I PLANIRAM IMATI DIJETE
- TRUDNA SAM I UZIMAM <IME LIJEKA>

### **ZAPOČINJEM LIJEČENJE S LIJEKOM <IME LIJEKA>**

Ako je ovo prvi put da Vam je propisan <ime lijeka>, liječnik Vam je objasnio rizike za nerođeno dijete ako zatrudnite. Kada dosegnete reproduktivnu dob, morat ćete koristiti učinkovitu kontracepciju bez prekida za cijelo vrijeme liječenja s lijekom <ime lijeka>. Razgovarajte s Vašim liječnikom ili otidite u centar za planiranje obitelji ako trebate savjet o kontracepciji.

### **Ključne poruke:**

- Trudnoća mora biti isključena na temelju rezultata testa na trudnoću, potvrđenim od strane liječnika, prije početka liječenja s lijekom <ime lijeka> .
- Obavezno koristite učinkovitu metodu kontracepcije (sprječavanja začeća) cijelo vrijeme dok se liječite s lijekom <ime lijeka> .
- Morate se savjetovati s Vašim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije. Vaš liječnik će Vam dati informacije o sprječavanju trudnoće te Vas može uputiti liječniku specijalistu za savjet o kontracepciji.
- Morate redovito (najmanje jednom godišnje) posjećivati liječnika specijalista s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja ili epilepsije <ili><migrene>. Tijekom tih posjeta, Vaš liječnik će osigurati da ste dobro upućeni i da razumijete sve rizike i savjete koji se odnose na uzimanje valproata u trudnoći.
- Obavijestite Vašeg liječnika ako želite imati dijete.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

### **UZIMAM <IME LIJEKA> I NE PLANIRAM IMATI DIJETE**

Ako nastavljate liječenje s lijekom <ime lijeka>, ali ne planirate imati dijete, obavezno koristite učinkovitu metodu kontracepcije bez prekida cijelo vrijeme dok se liječite lijekom <ime lijeka> . Razgovarajte s Vašim liječnikom ili otidite u centar za planiranje obitelji ako trebate savjet o kontracepciji.

### **Ključne poruke:**

- Obavezno koristite učinkovitu metodu kontracepcije (sprječavanja začeća) cijelo vrijeme dok se liječite s lijekom <ime lijeka> .
- Morate se savjetovati s Vašim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije. Vaš liječnik će Vam dati informacije o sprječavanju trudnoće te Vas može uputiti liječniku specijalistu za savjet o kontracepciji.
- Morate redovito (najmanje jednom godišnje) posjećivati liječnika specijalista s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja ili epilepsije <ili><migrene>. Tijekom tih posjeta, Vaš liječnik će osigurati da ste dobro upućeni i da razumijete sve rizike i savjete koji se odnose na uzimanje valproata u trudnoći.
- Obavijestite Vašeg liječnika ako želite imati dijete.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

### **UZIMAM <IME LIJEKA> I PLANIRAM IMATI DIJETE**

Ako planirate imati dijete, prvo posjetite liječnika.

Nemojte prestati uzimati <ime lijeka> ili prestati koristiti kontracepciju sve dok o tome ne razgovarate s Vašim liječnikom. Vaš liječnik će Vas savjetovati o daljnjim koracima.

U djece majki koje uzimaju valproat u trudnoći postoji ozbiljan rizik od urođenih mana i poteškoća u razvoju, koje mogu izazvati ozbiljnu onesposobljenost. Vaš liječnik će Vas uputiti specijalistu s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja <migrene> ili epilepsije, kako bi se što ranije mogle razmotriti druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Vaš liječnik specijalist može poduzeti više mjera koje će omogućiti da trudnoća prođe što jednostavnije i da se što više smanje rizici za Vas i Vaše nerođeno dijete.

Vaš će liječnik specijalist možda odlučiti promijeniti dozu lijeka <ime lijeka> ili Vas prebaciti na drugi lijek ili prekinuti liječenje lijekom <ime lijeka>, puno prije nego što zatrudnite – kako bi osigurao da je Vaša bolest stabilna.

Pitajte Vašeg liječnika o uzimanju folatne kiseline kada planirate imati dijete. Folatna kiselina može smanjiti opći rizik od rascjepa kralježnice i ranog spontanog pobačaja, koji je prisutan kod svih trudnoća. Međutim, nije vjerojatno da će smanjiti rizik od urođenih mana povezanih s primjenom valproata.

### **Ključne poruke:**

- Nemojte prestati uzimati lijek <ime lijeka> osim ako Vam je to rekao Vaš liječnik.
- Nemojte prestati koristiti kontracepciju prije nego što razgovarate s Vašim liječnikom i zajedno osmislite plan kojim ćete Vaše stanje držati pod kontrolom i smanjiti rizik za Vaše dijete.
- Prvo posjetite liječnika. Tijekom te posjete, Vaš liječnik će osigurati da ste dobro upućeni i da razumijete sve rizike i savjete koji se odnose na uzimanje valproata u trudnoći.
- Vaš liječnik će Vas pokušati prebaciti na drugi lijek, ili prekinuti liječenje lijekom <ime lijeka> puno prije nego zatrudnite.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

### **TRUDNA SAM I KORISTIM <IME LIJEKA>**

Nemojte prestati uzimati <ime lijeka> osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik jer se Vaše stanje može pogoršati. Hitno posjetite liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Vaš liječnik će Vas savjetovati o daljnjim koracima.

U djece majki koje uzimaju valproat u trudnoći postoji ozbiljan rizik od urođenih mana i poteškoća u razvoju, koje mogu izazvati ozbiljnu onesposobljenost.

Bit ćete upućeni liječniku specijalistu s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja, ili epilepsije, kako bi se mogle razmotriti druge odgovarajuće mogućnosti liječenja.

U iznimnim okolnostima kad je <ime lijeka> jedina dostupna mogućnost liječenja tijekom trudnoće, bit ćete pod pognim nadzorom radi liječenja Vaše osnovne bolesti i provjere razvoja Vašeg nerođenog djeteta. Vi i Vaš partner možete dobiti savjetovanje i podršku vezano uz izloženost valproatu tijekom trudnoće.

Pitajte Vašeg liječnika o uzimanju folatne kiseline. Folatna kiselina može smanjiti opći rizik od rascjepa kralježnice i ranog spontanog pobačaja, koji je prisutan kod svih trudnoća. Međutim, nije vjerojatno da će smanjiti rizik od urođenih mana povezanih s primjenom valproata.

### **Ključne poruke:**

- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.
- Nemojte prestati uzimati lijek <ime lijeka> osim ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.
- Osigurajte da Vas se uputi liječniku specijalistu s iskustvom u liječenju epilepsije, bipolarnog poremećaja <ili><migrene> kako bi se procijenila potreba za drugim odgovarajućim mogućnostima liječenja.
- Morate proći savjetovanja o rizicima vezanim uz upotrebu lijeka <ime lijeka> tijekom trudnoće, uključujući teratogenost (urođene mane) i fizičke i mentalne razvojne poremećaje u djece.
- Osigurajte da Vas se uputi liječniku specijalistu za prenatalno praćenje kako bi se otkrile moguće pojave urođenih mana.

[Sljedeću rečenicu je potrebno ažurirati sukladno nacionalnim zahtjevima]

Obavezno pročitajte vodič za bolesnice koji ćete dobiti od Vašeg liječnika. Vaš liječnik će Vas upoznati s godišnjim obrascem potvrde upoznatosti s rizikom, zatražit će od Vas da ga potpišete te ga sačuvate. Također ćete dobiti karticu za bolesnice od Vašeg ljekarnika kao podsjetnik na rizike uzimanja valproata tijekom trudnoće.

<Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom <liječniku> <ili> <ljekarniku> za savjet prije uzimanja ovog lijeka.>

## Važni savjeti za muške bolesnike

### Potencijalni rizici povezani s uzimanjem valproata tijekom 3 mjeseca prije začeća djeteta

Ispitivanje ukazuje na mogući rizik od poremećaja razvoja kretanja i mentalnog razvoja (problemi s razvojem u ranom djetinjstvu, tzv. neurorazvojni poremećaji) kod djece čiji su očevi liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća. U ovom ispitivanju, približno 5 od 100 djece imalo je takve poremećaje kada su očevi bili liječeni valproatom u usporedbi s približno 3 od 100 djece kada su očevi bili liječeni lamotriginom ili levetiracetamom (drugim lijekovima koji se mogu koristiti za liječenje Vaše bolesti). Nije poznat rizik za djecu očeva koji su prekinuli liječenje valproatom 3 mjeseca ili više prije začeća (vrijeme potrebno za stvaranje nove sperme). Ispitivanje ima ograničenja i stoga nije potpuno jasno je li povećani rizik za poremećaje razvoja kretanja i mentalnog razvoja na koje ukazuje ovo ispitivanje uzrokovan valproatom. Ispitivanje nije bilo dovoljno opsežno da bi pokazalo za koji točno tip poremećaja razvoja kretanja i mentalnog razvoja postoji rizik od pojave u djece.

Kao mjeru predostrožnosti, liječnik će razgovarati s Vama o sljedećem:

- Potencijalni rizik kod djece čiji su očevi liječeni valproatom
- Potreba za razmatranjem učinkovite kontracepcije za Vas i Vašu partnericu tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon prestanka liječenja
- Potreba za savjetovanjem s liječnikom kada planirate začeti dijete i prije nego prestanete s korištenjem kontracepcije (sprječavanje začeća)
- Mogućnost primjene drugih terapija koje se mogu koristiti za liječenje Vaše bolesti, ovisno o Vašoj individualnoj situaciji

Nemojte donirati spermu tijekom uzimanja valproata i do 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja valproata.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o začeću djeteta.

Ako Vaša partnerica zatrudni dok ste uzimali valproat u razdoblju od 3 mjeseca prije začeća i imate pitanja, obratite se svom liječniku. Nemojte prekidati liječenje bez razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, Vaši se simptomi mogu pogoršati.

Trebate dolaziti na redovite preglede kod svog liječnika koji Vam propisuje lijek. Tijekom ovih posjeta Vaš će liječnik razgovarati s Vama o mjerama opreza povezanim s primjenom valproata i mogućnosti druge terapije koja se može koristiti za liječenje Vaše bolesti, ovisno o Vašoj individualnoj situaciji.

Svakako pročitajte vodič za bolesnike koji ćete dobiti od svog liječnika. Također ćete od svog ljekarnika dobiti karticu za bolesnika koja će Vas podsjetiti na moguće rizike valproata.

### 3. Kako uzimati <ime lijeka>

[...]

### Djevojčice i žene reproduktivne dobi

Liječenje lijekom <ime lijeka> mora započeti i nadzirati specijalist s iskustvom u liječenju <epilepsije> <ili> <bipolarnog poremećaja> <ili> <migrene>.

### **Muški bolesnici**

**Preporučuje se da liječenje lijekom <ime lijeka> započinje i nadzire specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije <ili> bipolarnog poremećaja <ili migrene> (vidjeti dio 2. Važni savjeti za muške bolesnike).**



**Prilog III.**

**Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrži(e) valproat i povezane tvari

Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet će ispuniti sljedeće uvjete unutar zadanog vremenskog roka:

<p>Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove s tvarima srodnim valproatu provest će novo neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet (PASS) da bi pružilo rezultate dodatnih analiza zatraženih u okviru ocjene rezultata ispitivanja EUPAS34201, kako bi se dodatno istražila povezanost između izloženosti očeva valproatu prije začeća i rizika od prirođenih anomalija i neurorazvojnih poremećaja (uključujući autizam) u potomstva.</p> <p>Protokol se podnosi PRAC-u u skladu s člankom 107n (1) Direktive 2001/83/EC:</p> <p>Završno izvješće o ispitivanju podnosi se PRAC-u:</p>	<p>Unutar <b>6 mjeseci</b> od mišljenja CMDh-a / odluke Komisije.</p> <p>Unutar <b>1 godine</b> od odobrenja protokola ispitivanja</p>
<p>Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove s tvarima srodnim valproatu izradit će i dostaviti edukacijske materijale u skladu s dogovorenim ključnim elementima. Ti bi materijali trebali osigurati da su liječnici koji propisuju lijek informirani i da bolesnici razumiju mogući rizik kod djece čiji su očevi liječeni valproatom.</p> <p>Materijale treba dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima:</p>	<p>Unutar <b>3 mjeseca</b> od mišljenja CMDh-a / odluke Komisije</p>

<p>Svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju ažurirati svoj RMP i dostaviti ga relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima kroz odgovarajući postupak.</p> <p>RMP treba obuhvatiti sljedeće:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurorazvojni poremećaji u djece čiji su očevi liječeni valproatom prije začeća kao važan potencijalni rizik</li> <li>- Da je završeno PASS ispitivanje kategorije 1</li> <li>- Novo ispitivanje kategorije 1 u cilju daljnjeg istraživanja povezanosti izlaganja očeva valproatu prije začeća i rizika od prirođenih anomalija i neurorazvojnih poremećaja (uključujući autizam) u potomstva.</li> <li>- Dodatne mjere minimizacije rizika vezano uz primjenu valproata u muških bolesnika: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Vodič za muške bolesnike</li> <li>o Ažurirana osnovna verzija vodiča za zdravstvene radnike</li> <li>o Ažurirana osnovna verzija kartice za bolesnika</li> </ul> </li> </ul>	<p>Unutar <b>3 mjeseca</b> od mišljenja CMDh-a / odluke Komisije</p>
---	--

**Prilog IV.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. ožujka 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	09. svibnja 2024.