



Podgorica, 03.12.2018.

VALPROATI (▼ Eftil): NOVA ograničenja u primjeni

Uvođenje PROGRAMA PREVENCIJE TRUDNOĆE

Poštovani ljekari,

Kompanija Sanofi-Aventis d.s.d. kao nosilac dozvole za lijek ▼ Eftil (valproinska kiselina, natrijum valproat) u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), obavještava ljekare koji su uključeni u liječenje valproatom o **novim važnim kontraindikacijama, pojačanim upozorenjima i mjerama za prevenciju izloženosti valproatu tokom trudnoće.**

Sažetak

- Valproat se ne smije primjenjivati kod djevojaka i žena u reproduktivnom periodu, osim ako drugi oblici liječenja nijesu efikasni, ili se ne podnose.
- Djeca izložena valproatu *in utero* su pod povećanim rizikom od ozbiljnih poremećaja u razvoju (30-40% slučajeva) i urođenih malformacija (u oko 10% slučajeva).
- U trudnoći i kod žena u reproduktivnom periodu primjenjuju se nove kontraindikacije:
 - Kod epilepsije
 - valproat je kontraindikovan u trudnoći, osim ako nema odgovarajućeg alternativnog liječenja.
 - valproat je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (koji je opisan u nastavku).
 - Kod bipolarnog poremećaja
 - valproat je kontraindikovan u trudnoći.
 - valproat je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (koji je opisan u nastavku).
- Kod žena u reproduktivnom periodu koje trenutno primjenjuju valproat može da bude potrebna ponovna procjena terapije, kako bi se osiguralo da su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (koji je opisan u nastavku).

Ključni elementi PROGRAMA PREVENCIJE TRUDNOĆE

Ljekar specijalista (propisivač terapije) mora da obezbijedi:

- da se potencijal za trudnoću procjenjuje kod svih pacijentkinja.
- da se individualne okolnosti procjenjuju u svakom pojedinačnom slučaju, da se pacijentkinja uključi u diskusiju, da se obezbijedi njeno angažovanje, da se razgovara o opcijama liječenja i obezbijedi da pacijentkinja dobro razumije rizike i potrebne mjere neophodne za smanjenje rizika.
- da je pacijentkinja **razumjela i prihvatila rizike** od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući veličinu ovih rizika za djecu izloženu valproatu *in utero*.
- da pacijentkinja razumije potrebu podvrgavanja **testu na trudnoću prije početka liječenja** i, po potrebi, tokom liječenja.
- da se pacijentkinja savjetovala o kontracepciji i da je sposobna da ispuni **potrebu za korišćenjem efikasne kontracepcije**, bez prekida tokom cijelog trajanja liječenja valproatom.
- da pacijentkinja razumije **potrebu za redovnom (najmanje jednom godišnje) procjenom liječenja od strane ljekara specijaliste** sa iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnih poremećaja.
- da pacijentkinja **razumije potrebu za savjetovanjem sa svojim ljekarom specijalistom što prije kada bude planirala trudnoću**, a prije prekida kontracepcije, kako bi se osiguralo pravovremeno savjetovanje i prelazak na alternativno liječenje prije začeća.
- da pacijentkinja razumije **potrebu za hitnim savjetovanjem sa svojim ljekarom u slučaju trudnoće**.
- da je pacijentkinja **dobila i razumjela Vodič za pacijentkinje**.
- da se pacijentkinja izjasnila da je razumjela rizike i potrebne mjere opreza povezane sa primjenom valproata i da je potpisala **Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primjene valproata** (koji se čuva u njenom zdravstvenom kartonu).

Ovi uslovi takođe se odnose na žene koje nijesu seksualno aktivne, osim ako ljekar specijalista smatra da postoje veoma čvrsti razlozi koji ukazuju na to da nema rizika od trudnoće.

Sažetak karakteristika lijeka (SmPC) i Uputstvo za pacijenta (PIL) za valproat, odnosno za ljek Eftil, biće ažurirani u skladu sa gore navedenim.

Detaljnija uputstva o sljedećim temama data su u Prilogu ovog pisma:

- a. primjena valproata kod djevojčica,
- b. potreba za isključivanjem trudnoće prije uvođenja valproata,
- c. korišćenje efikasne kontracepcije,
- d. godišnja procjena liječenja od strane ljekara specijaliste,
- e. korišćenje Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom primjene valproata (pri uvođenju liječenja i tokom procjene liječenja, najmanje jednom godišnje),
- f. šta učiniti sa liječenjem valproatom u vrijeme kada se planira trudnoća i tokom trudnoće,
- g. specifični postupci koji se preduzimaju od strane farmaceuta, kao što je uručivanje Kartice za pacijentkinje.

Edukativni materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i pacijentkinjama u izbjegavanju izloženosti valproatu tokom trudnoće, pripremljen je **novi** edukativni materijal sa informacijama o rizicima od valproata i uslovima za njegovu primjenu. Edukativni materijal uključuje:

- **Karticu za pacijentkinje** – koju treba dati svakoj pacijentkinji kada joj se izdaje valproat Eftil u apoteci
- **Vodič za pacijentkinje**
- **Vodič za zdravstvene radnike**
- **Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primjene valproata** – za specijaliste, prilikom prvog uključivanja u terapiju i prilikom svake godišnje procjene terapije valproatom. Specijalista (propisivač terapije) treba da dokumentuje da je pacijentkinja razumjela rizike prilikom svake godišnje posjete. Godišnji obrazac treba da potpišu i pacijentkinja i ljekar specijalista i treba da se čuva u zdravstvenom kartonu pacijentkinje.
- **Poster podsetnik za farmaceute**

Kopije materijala u papiru možete da poručite (besplatno) i dobijete kontaktirajući kompaniju (nosiocce dozvola za lijekove koji sadrže valproat u Crnoj Gori):

Sanofi-Aventis (lijek Eftil)

Pharmacovigilance.Montenegro@sanofi.com

tel: +382 20 228 445

Dodatne informacije

U 2014. godini pojačana su upozorenja i ograničenja primjene valproata kod žena i djevojaka, kako bi se smanjio rizik od malformacija i problema u razvoju kod beba izloženih in utero valproatu tokom trudnoće. Stručnjaci za bezbjednost Evropske agencije za lijekove (EMA) u okviru Komiteta za procjenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC), procijenili su uticaj ovih mjera nakon zabrinutosti da one nijesu dovoljno djelotvorne u povećanju svijesti i smanjenju primjene valproata tokom trudnoće. PRAC je utvrdio da su razlozi za postojanje ove zabrinutosti osnovani, te je stoga uveo nove mjere.

Rizik od abnormalnih ishoda trudnoće

Valproat je povezan s rizikom od abnormalnih ishoda trudnoće koji zavisi od doze, bilo da se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Podaci ukazuju da kada se valproat primjenjuje sa drugim lijekovima u terapiji epilepsije, rizik od abnormalnih ishoda trudnoće je veći nego kada se valproat primjenjuje samostalno:

- Rizik od urođenih malformacija kod djece izložene valproatu in utero je oko 10%, dok ispitivanja kod predškolske djece koja su bila izložena valproatu in utero pokazuju da je u 30-40% slučajeva, rani razvoj (govor i hodanje) odložen i prisutne su niske intelektualne sposobnosti, slabe jezičke vještine i problemi sa pamćenjem^{1, 2, 3, 4}
- Koeficijent inteligencije (IQ) izmjeren u ispitivanju djece od 6 godina koja su bila in utero izložena valproatu, bio je prosječno 7-10 bodova niži nego kod djece izložene drugim antiepilepticima.⁵
- Dostupni podaci pokazuju da su djeca izložena valproatu in utero pod povećanim rizikom od spektra autističnih poremećaja (oko tri puta više) i autizma u detinjstvu (oko pet puta više) u poređenju s opštom populacijom u studiji.
- Ograničeni podaci sugerišu da djeca prethodno izložena valproatu *in utero* mogu da budu sklonija za razvoj simptoma poremećaja hiperaktivnosti sa deficitom pažnje (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD*).^{6, 7, 8}

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Eftil prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CALIMS (www.calims.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

- Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
Tel: 020 310 280
Fax: 020 310 582
Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CALIMS – www.calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Eftil možete da prijavite i nosiocu dozvole za ovaj lijek u Crnoj Gori, koristeći sljedeće podatke:

Naziv lijeka	Nosilac dozvole za lijek	Odgovorno lice za farmakovigilancu i kontakt podaci
Eftil® ▼	Sanofi-Aventis d.s.d. Podgorica, Bulevar svetog Petra Cetinjskog 114, 81 000 Podgorica	Dušan Bekan e-mail: Pharmacovigilance.Montenegro@sanofi.com Telefon: +382 20 228 445 Mob: +382 69 314 528

Kopije (papirne ili elektronske) cjelokupnog edukativnog materijala za program prevencije trudnoće pri primjeni valproata koji je namijenjen zdravstvenim radnicima (Vodič za zdravstvene radnike, Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primjene valproata, Poster podsjetnik za farmaceute) ili pacijentkinjama (Vodič za pacijentkinje, Karticu za pacijentkinje) uvijek možete da poručite i dobijete (besplatno) od kompanije Sanofi-Aventis koristeći kontakt podatke gore navedene u ovom pismu.

Dalje informacije o programu prevencije trudnoće pri primjeni valproata možete da pronađete u **Prilogu ovog pisma** i **Sažetku karakteristika lijeka** Eftil (koje takođe možete da dobijete na zahtjev od navedene kompanije, ili da pronađete na portalu CALIMS – www.calims.me).

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ili potrebe za dodatnim informacijama, molimo Vas da se obratite kompaniji Sanofi-Aventis.

Molimo Vas da ove važne informacije prenesete svim zaposlenim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u liječenje pacijentkinja valproatom u Vašoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam na saradnji u ispunjavanju ovih mjera koje će obezbijediti odgovarajuću primjenu valproata kod pacijentkinja i smanjiti ove značajne rizike.



Dušan Bekan

Odgovorno lice za farmakovigilancu
Sanofi-Aventis d.s.d. Podgorica

S poštovanjem,

Prilog

Detaljnije pojedinosti PROGRAMA PREVENCIJE TRUDNOĆE

Sljedeće informacije treba pročitati zajedno s uslovima programa prevencije trudnoće koji je opisan u pismu iznad.

a. Djevojčice

- Valproat se ne smije propisivati djevojčicama, osim ako nema odgovarajućeg alternativnog liječenja.
- Ljekari specijalisti (propisivači terapije) moraju da budu sigurni da roditelji / negovatelji djevojčice razumiju potrebu da se obrate ljekaru specijalisti kada djevojčica koja primjenjuje valproat dobije prvu menstruaciju.
- Ljekar specijalista (propisivač terapije) mora da bude siguran da roditelji / negovatelji djevojčice koja je dobila prvu menstruaciju raspolažu sveobuhvatnim informacijama o rizicima od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući značaj tih rizika za djecu izloženu valproatu *in utero*.
- Kod pacijentkinja koje su dobile prvu menstruaciju, ljekar specijalista (propisivač terapije) mora jednom godišnje da preispita potrebu za liječenjem valproatom i razmotri mogućnosti alternativnog liječenja. Ako je lečenje jedino moguće valproatom, treba razgovarati o potrebi za korišćenjem efikasne kontracepcije i svim ostalim uslovima programa prevencije trudnoće. Ljekar specijalista (propisivač terapije) treba da uloži napor da djevojčice prevede na alternativno liječenje pre nego što dostignu zrelo doba.

b. Test na trudnoću

Trudnoća se mora isključiti prije početka liječenja valproatom. Liječenje valproatom se ne smije započeti kod žena u reproduktivnom periodu bez negativnog rezultata testa na trudnoću (test na trudnoću analizom krvi) koji je potvrdio ljekar, kako bi se isključila neželjena primjena u trudnoći.

c. Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu kojima je propisan valproat, moraju da koriste efikasnu kontracepciju bez prekida tokom cijelog trajanja liječenja valproatom. Ovim pacijentkinjama moraju se pružiti sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće i treba ih uputiti na savjetovanje o kontracepciji, ako ne koriste efikasnu kontracepciju. Treba koristiti najmanje jednu efikasnu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik čija primjena ne zavisi od korisnika, kao što je intrauterino sredstvo ili implant) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući metodu barijere. Individualne okolnosti se moraju proceniti u svakom pojedinačnom slučaju kada se bira metoda kontracepcije, uključiti pacijentkinju u diskusiju, obezbijediti njeno angažovanje i poštovanje odabranih mjera. Čak iako ima amenoreju, mora da slijedi sve savjete o visoko efikasnoj kontracepciji.

d. Godišnja procjena liječenja od strane ljekara specijaliste

Ljekar specijalista treba najmanje jednom godišnje da procijeni da li je valproat najprikladnija opcija liječenja za pacijentkinju. Ljekar specijalista treba da prođe kroz *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primjene valproata*, kod uvođenja liječenja i tokom svake godišnje procjene i da osigura da su pacijentkinje razumjele sadržaj obrasca.

e. Planiranje trudnoće

Epilepsija

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira da ostane trudna, ljekar specijalista sa iskustvom u liječenju epilepsije mora da preispita liječenje valproatom i razmotri mogućnosti alternativnog liječenja. Prije nego što se prekine kontracepcija, treba preduzeti svaki napor za prelazak na odgovarajuće alternativno liječenje prije začeća. Ako prelazak nije moguć, ženu treba dodatno savjetovati o rizicima od valproata za nerođeno dijete kao podršku u informisanju radi donošenja odluke o planiranju porodice.

Bipolarni poremećaj

Za indikaciju bipolarnog poremećaja, ako žena planira da ostane trudna, mora se konsultovati ljekar specijalista sa iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja. Prije prekida kontracepcije, liječenje valproatom mora da se prekine i ako je potrebno, pređe na alternativno liječenje prije začeća.

f. U slučaju trudnoće

Bipolarni poremećaj

Valproat, kao terapija bipolarnog poremećaja, kontraindikovano je za primjenu tokom trudnoće.

Epilepsija

Valproat, kao terapija epilepsije, kontraindikovano je u trudnoći, osim ako nema odgovarajućeg alternativnog liječenja.

Ako žena koja primjenjuje valproat zatrudni, odmah se mora uputiti ljekaru specijalisti kako bi se ponovno procijenilo liječenje valproatom i razmotrile mogućnosti alternativnog liječenja. Tokom trudnoće, tonično-klonični napad i status epilepticus sa hipoksijom kod majke mogu nositi određeni rizik od smrti za majku i nerođeno dijete.

Ako, uprkos poznatim rizicima od valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja alternativnog liječenja, u izuzetnim okolnostima trudnica mora da primi valproat zbog epilepsije, preporučuje se:

- Primjena najniže efikasne doze i podjela dnevne doze valproata u nekoliko manjih doza koje se primjenjuju tokom dana. Primjena oblika s produženim oslobađanjem može da bude poželjniji oblik liječenja kako bi se izbjegle visoke koncentracije u plazmi.

Sve pacijentkinje koje su izložene valproatu u trudnoći i njihove partnere treba uputiti ljekaru specijalisti s iskustvom u teratologiji za procjenu i savetovanje po pitanju izložene trudnoće. Treba se sprovodi specijalizovano prenatalno praćenje kako bi se otkrila moguća pojava defekata neuralne cijevi ili drugih malformacija. Uzimanje folata prije trudnoće može da smanjiti rizik od defekata neuralne cijevi koji mogu da se jave kod svih trudnoća. Međutim, dostupni dokazi ne upućuju na to da se na ovaj način sprečava nastanak urođenih anomalija ili malformacija uslijed izloženosti valproatu.

g. Farmaceuti moraju da obezbijede:

- da je *Kartica za pacijentkinju* uručena pri svakom izdavanju lijeka i da pacijentkinja razumije njen sadržaj.
- da pojačaju bezbjednosne poruke, uključujući potrebu za efikasnom kontracepcijom.
- da se pacijentkinje savetuju da ne prekidaju liječenje valproatom i da se odmah savjetuju sa specijalistom u slučaju planiranja trudnoće ili sumnje na trudnoću.
- da izdaju valproat u originalnom pakovanju.

Reference:

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7
5. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.
6. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15.
8. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246