

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

**Informacije o rizicima primene
VALPROATA ▼ (Eftil)
kod devojaka (bilo kojih godina),
žena u reproduktivnom periodu i trudnica**

**Kontracepcija i
prevencija trudnoće**

**Pažljivo pročitajte ovaj Vodič pre propisivanja valproata devojka
(bilo kojih godina) i ženama u reproduktivnom periodu.**

**Ovaj Vodič predstavlja meru minimizacije rizika kao
deo programa prevencije trudnoće kod primene valproata,
sa ciljem smanjenja mogućnosti ostajanja u drugom stanju
tokom lečenja valproatom i rizika koji mogu da nastanu
kod primene valproata tokom trudnoće.**

SVRHA OVOG VODIČA

Vodič za zdravstvene radnike je edukativni materijal, deo **programa prevencije trudnoće kod pacijentkinja na terapiji valproatom** koji je usmeren i ka zdravstvenim radnicima i ka pacijentkinjama.

Njegov cilj je da pruži informacije o teratogenim rizicima povezanim s primenom valproata tokom trudnoće, o aktivnostima neophodnim za smanjenje rizika kod Vaših pacijentkinja, i da obezbedi da Vaša pacijentkinja pokaže odgovarajući nivo razumevanja rizika.

Pružila ažurirane informacije o rizicima od **urođenih malformacija i neuroloških razvojnih poremećaja** kod dece izložene valproatu tokom trudnoće.

Priroda rizika za decu izloženu uticaju valproata tokom trudnoće ista je bez obzira na indikaciju za koju je propisan valproat. Stoga, mere smanjenja rizika opisane u ovom Vodiču odnose se na primenu valproata nezavisno od indikacije.

Zdravstveni radnici koji treba da budu upoznati sa merama obuhvaćenim ovim Vodičem uključuju, ali se ne ograničavaju na: specijaliste uključene u lečenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja, lekare opšte prakse, ginekologe / akušere i farmaceute.

Edukativni materijal za valproat, posebno napravljen za devojke (bilo kojih godina) i žene u reproduktivnom periodu koje se leče valproatom sadrži:

- Vodič za pacijentkinje
- Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata i
- Karticu za pacijentkinje

Ovaj Vodič koristite zajedno sa Vodičem za pacijentkinje.

SADRŽAJ

Svrha ovog Vodiča	2
1. Uslovi propisivanja valproata – program prevencije trudnoće	4
2. Lečenje devojaka (bilo kojih godina) i žena u reproduktivnom periodu valproatom – aktivnosti zdravstvenih radnika	6
• Aktivnosti lekara opšte prakse	6
• Aktivnosti lekara specijaliste	7
• Aktivnosti farmaceuta	9
3. Prekid lečenja valproatom ili prelazak na drugi lek	10
• Pacijentkinje sa bipolarnim poremećajem	10
• Pacijentkinje sa epilepsijom	10
4. Informacije o urođenim malformacijama i neurorazvojnim poremećajima	11
• Urođene malformacije	11
• Neurorazvojni poremećaji	11
5. Prijavljivanje neželjenih reakcija	13

1. USLOVI PROPISIVANJA VALPROATA: PROGRAM PREVENCIJE TRUDNOĆE

Valproat (Eftil) efikasan je lek za lečenje epilepsije i bipolarnog poremećaja.

Terapiju valproatom kod devojaka i žena u reproduktivnom periodu* mora da započne i nadzire lekar specijalista s iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

Valproat ne sme da se primenjuje kod devojaka i žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko druge terapijske opcije nisu efikasne ili se ne podnose.

Valproat se može uvesti u terapiju kod **devojaka i žena u reproduktivnom periodu** samo ako su ispunjeni uslovi *valproat - programa prevencije trudnoće* (ispod navedeni).

Valproat - program prevencije trudnoće: kako ga sprovesti?

Lekari specijalisti

- Razgovarajte o rizicima sa pacijentkinjom (njenim roditeljem/negovateljem/zakonskim zastupnikom).
- Isključite trudnoću kod žena u reproduktivnom periodu (test na trudnoću analizom krvi) pre prvog propisivanja valproata (pre izdavanja prvog recepta).
- Uredite uslove za visoko efikasnu kontracepciju** kod žena u reproduktivnom periodu pre prvog propisivanja valproata (pre izdavanja prvog recepta).
- Popunite *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* sa pacijentkinjom (njenim roditeljem/negovateljem/zakonskim zastupnikom), jednu kopiju uručite pacijentkinji (ili odgovornoj osobi) i jednu kopiju pošaljite njenom lekaru opšte prakse.
- Pacijentkinju hitno primite u slučaju da dođe do neplanirane trudnoće ili ukoliko planira trudnoću.
- Obezbedite i uručite pacijentkinji (njenom roditelju/negovatelju/zakonskom zastupniku) kopiju *Vodiča za pacijentkinje*.

Lekari opšte prakse

- Osigurajte kontinuiranu upotrebu visoko efikasne kontracepcije kod svih žena u reproduktivnom periodu (razmotriti potrebu za testiranjem na trudnoću ukoliko metod kontracepcije nije visokoefikasan).
- Proverite da svaka pacijentkinja ima potpisan i važeći (u roku ne starijem od godinu dana) *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* prilikom svakog ponovnog izdavanja recepta za valproat.
- Obezbediti da pacijentkinja odlazi na kontrolne preglede kod lekara specijaliste, najmanje jednom godišnje.
- Pacijentkinju hitno uputiti lekaru specijalisti u slučaju da dođe do neplanirane trudnoće ili ako pacijentkinja želi da planira trudnoću.

Ovi uslovi se takođe odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako lekar smatra da postoje izuzetni razlozi koji ukazuju na to da nema rizika od trudnoće.

Individualne okolnosti se moraju proceniti u svakom pojedinačnom slučaju, uključiti pacijentkinju u diskusiju, obezbediti njeno angažovanje, razgovarati o opcijama lečenja i pobrinuti se da pacijentkinja dobro razume rizike i potrebne mere neophodne za smanjenje rizika.

Visoko efikasna kontracepcija je regulatorni termin koji podrazumeva metode nezavisne od korisnika, kao što su dugodelujuća reverzibilna kontracepcija (intrauterini ulošci sa bakrom, intrauterini sistem sa levonorgestrelom i progestinski implant) i voljna sterilizacija žene. Sve navedene metode imaju nisku stopu neuspeha koja je manja od 1% pri uobičajenom načinu korišćenja. Zabeleženo je da progestinske injekcije imaju stopu neuspeha od 6 trudnoća na 100 žena godišnje pri uobičajenoj upotrebi u poređenju sa 0,2 trudnoće pri potpuno redovnoj i pravilnoj (perfektnoj) upotrebi (misli se da se ova razlika javlja usled potrebe za ponovnom primenom injekcije na svaka 3 meseca i nedostatka pridržavanja korisnika ovom režimu).

Metode koje zahtevaju angažovanje korisnika (kondom, cervikalna kapa, dijafragma, kombinovana kontraceptivna pilula ili progestinska kontraceptivna pilula) i metode zasnovane na određivanju plodnih dana, ne smatraju se visoko efikasnim pošto pri uobičajnoj primeni stopa neuspeha zavisi i od korisnika.

Za pacijentkinje koje su maloletne ili nisu u mogućnosti da samostalno donose odluke, informacije i savete o efikasnim metodama kontracepcije i o primeni valproata tokom trudnoće pružite njihovim roditeljima / zakonskom zastupniku / negovatelju i pobrinite se da su razumeli sadržaj.

Molimo Vas da pročitate poslednju ažuriranu verziju Sažetka karakteristika leka (Eftil) pre propisivanja valproata.

* Žena u reproduktivnom periodu se definiše kao ženska osoba pre menopauze koja je sposobna da zatrudni.

** Treba koristiti najmanje jednu visoko efikasnu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik čija primena 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, uključiti pacijentkinju u diskusiju, obezbediti njeno angažovanje i poštovanje odabranih mera. Čak iako ima amenoreju, mora da sledi sve savete o visoko efikasnoj kontracepciji.

2. LEČENJE DEVOJAKA (BILO KOJIH GODINA) I ŽENA U REPRODUKTIVNOM PERIODU VALPROATOM – AKTIVNOSTI ZDRAVSTVENIH RADNIKA

AKTIVNOSTI LEKARA OPŠTE PRAKSE

Upotreba valproata je kontraindikovana kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko su uslovi iz *programa prevencije trudnoće* ispunjeni.

1. Pacijentkinja koja već koristi valproat

- Identifikovati sve pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje su na terapiji valproatom.
- Prepoznati sve pacijentkinje u reproduktivnom periodu i urediti upotrebu efikasne kontracepcije, ukoliko pacijentkinja već ne koristi kontracepciju.
- Pružiti informacije o poznatim rizicima i osigurati da pacijentkinja u potpunosti razume da ne sme da zatrudni dok je na terapiji valproatom.
- Savetovati pacijentkinju da Vas hitno kontaktira ukoliko posumnja da postoji problem sa kontracepcijom ili da je možda trudna.
- Uputiti pacijentkinju lekaru specijalisti* (osim ukoliko u skorije vreme nije posetila specijalistu i već jeste na programu prevencije trudnoće tokom lečenja valproatom).
- Organizovati da Vas svaka pacijentkinja u reproduktivnom periodu poseti nakon pregleda kod lekara specijaliste i pobrinuti se da sprovodi program prevencije trudnoće tokom lečenja valproatom, odnosno obezbediti da:
 - poseduje *Vodič za pacijentkinje* i kopiju *Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* potpisan od strane lekara specijaliste
 - postoji sačuvana kopija potpisanog *Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* u zdravstvenom kartonu pacijentkinje
 - koristi kontracepciju i razume zašto je to neophodno za vreme celokupnog trajanja terapije valproatom i da uradi test na trudnoću ukoliko je potrebno (npr. kada postoji neki razlog koji sugerise izostanak pridržavanja upotrebe kontracepcije ili izostanak efikasnosti kontracepcije).
- Podsetiti pacijentkinju da je potrebno da poseti svog lekara specijalistu najmanje jednom godišnje tokom trajanja lečenja valproatom i organizovati dodatne posete ukoliko je potrebno.

* Specijalista (propisivač terapije) definiše se kao neurolog ili psihijatar ili neuropsihijatar koji obično rukovodi lečenjem epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

2. Nova pacijentkinja - žena u reproduktivnom periodu

- Uputiti pacijentkinju relevantnom lekaru specijalisti za dijagnostiku i, ako je potrebno, započinjanje lečenja.
- Organizovati da Vas svaka pacijentkinja u reproduktivnom periodu poseti nakon pregleda kod lekara specijaliste i pobrinuti se da sprovodi program prevencije trudnoće tokom lečenja valproatom, odnosno obezbediti da:
 - poseduje *Vodič za pacijentkinje* i kopiju *Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* potpisan od strane lekara specijaliste
 - postoji sačuvana kopija potpisanog *Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* u zdravstvenom kartonu pacijentkinje
 - koristi kontracepciju i razume zašto je to neophodno za vreme celokupnog trajanja terapije valproatom i da uradi test na trudnoću ukoliko je potrebno (npr. kada postoji neki razlog koji sugeriše izostanak pridržavanja upotrebe kontracepcije ili izostanak efikasnosti kontracepcije).
- Podsetiti pacijentkinju da je potrebno da poseti svog lekara specijalistu najmanje jednom godišnje tokom trajanja lečenja valproatom i organizovati dodatne posete ukoliko je potrebno.
- Savetovati pacijentkinju da Vas hitno kontaktira ukoliko posumnja da postoji problem sa kontracepcijom ili da je možda trudna.

3. Pacijentkinja u reproduktivnom periodu koja planira trudnoću

- Savetovati pacijentkinju da ne prekida upotrebu kontracepcije ili valproata dok joj to ne kaže lekar specijalista.
- Uputiti pacijentkinju lekaru specijalisti koji joj vodi lečenje.

4. Pacijentkinja sa neplaniranom trudnoćom

- Savetovati pacijentkinju da ne prekida upotrebu valproata.
- Uputiti pacijentkinju lekaru specijalisti i urediti hitan prijem (u roku od nekoliko dana).

AKTIVNOSTI LEKARA SPECIJALISTE

Upotreba valproata je kontraindikovana kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko su uslovi iz *programa prevencije trudnoće* ispunjeni.

1. Pacijentkinja koja već koristi valproat

- Identifikovati i pregledati sve pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje su na terapiji valproatom.
- Nastaviti lečenje valproatom samo ukoliko druge terapijske opcije nisu efikasne ili se ne podnose i trudnoća je isključena negativnim rezultatom testa na trudnoću.

- Diskutovati sa pacijentkinjom o potrebi da bude na *programu prevencije trudnoće* ukoliko nastavlja sa upotrebom valproata:
 - Osigurati da pacijentkinja u potpunosti razume rizike po nerođeno dete od upotrebe valproata tokom trudnoće i obezbediti i dati joj *Vodič za pacijentkinje*.
 - Osigurati da pacijentkinja u potpunosti razume zašto je neophodno da koristi kontracepciju za vreme celokupnog trajanja terapije valproatom i da uradi test na trudnoću kada se zahteva (npr. kada postoji neki razlog koji sugerise izostanak pridržavanja upotrebe kontracepcije ili izostanak efikasnosti kontracepcije).
 - Popuniti i potpisati *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* (prilikom svake godišnje posete), jednu kopiju uručite pacijentkinji i jednu kopiju pošaljite njenom lekaru opšte prakse.
 - Po potrebi uputiti pacijentkinju na zdravstvenu uslugu povodom kontracepcije.
 - Podsetiti i pozvati svaku pacijentkinju koja je na *valproat - programu prevencije trudnoće* na godišnji kontrolni pregled procene lečenja valproatom (najmanje jednom godišnje).

2. Nova pacijentkinja - žena u reproduktivnom periodu

- Započeti lečenje valproatom samo ukoliko druge terapijske opcije nisu efikasne ili se ne podnose i trudnoća je isključena negativnim rezultatom testa na trudnoću.
- Proceniti mogućnost da dođe do trudnoće i, ukoliko je potrebno, razgovarati sa pacijentkinjom o neophodnosti da bude na programu prevencije trudnoće ako će uzimati valproat:
 - Osigurati da pacijentkinja u potpunosti razume rizike po nerođeno dete od upotrebe valproata tokom trudnoće i obezbediti i dati joj *Vodič za pacijentkinje*.
 - Osigurati da pacijentkinja u potpunosti razume zašto je neophodno da koristi kontracepciju za vreme celokupnog trajanja terapije valproatom i da uradi test na trudnoću kada se zahteva (npr. kada postoji neki razlog koji sugerise izostanak pridržavanja upotrebe kontracepcije ili izostanak efikasnosti kontracepcije).
 - Popuniti i potpisati *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata* (prilikom svake godišnje posete), jednu kopiju uručite pacijentkinji i jednu kopiju pošaljite njenom lekaru opšte prakse.
 - Po potrebi uputiti pacijentkinju na zdravstvenu uslugu povodom kontracepcije.
 - Podsetiti i pozvati svaku pacijentkinju koja je na *valproat - programu prevencije trudnoće* na godišnji kontrolni pregled procene lečenja valproatom (najmanje jednom godišnje).

3. Pacijentkinja u reproduktivnom periodu koja planira trudnoću

- Osigurati da pacijentkinja u potpunosti razume rizike upotrebe valproata tokom trudnoće.
- Izvršiti prelazak sa valproata na drugu, alternativnu terapijsku opciju.
- Savetovati pacijentkinju da ne prestaje sa upotrebom kontracepcije sve dok se ne postigne konačni prelazak na drugu terapijsku opciju i dok pacijentkinja potpuno ne prekine sa uzimanjem valproata.
- Ukoliko prelazak nije moguć, uputiti pacijentkinju na savetovanje o rizicima upotrebe valproata tokom trudnoće.

4. Pacijentkinja sa neplaniranom trudnoćom

- Pacijentkinjama sa neplaniranom trudnoćom treba prekinuti lečenje valproatom i izvršiti prelazak na drugu, alternativnu terapijsku opciju.
- Pacijentkinje sa epilepsijom koje moraju da nastave terapiju valproatom tokom trudnoće (tj. ukoliko prelazak na alternativno lečenje nije moguć), treba uputiti ginekologu/akušeru.

AKTIVNOSTI FARMACEUTA

- Obezbediti da je pacijentkinji uručena *Kartica za pacijentkinje* pri svakom izdavanju valproata.
- Podsetiti pacijentkinje na rizike u trudnoći i potrebu za visoko efikasnom kontracepcijom.
- Podsetiti pacijentkinje na redovni godišnji kontrolni pregled kod lekara specijaliste.
- Proveriti da li je pacijentkinja dobila *Vodič za pacijentkinje* i ukoliko nije, uputite je da se obrati svom lekaru specijalisti.
- Valproat izdavati u originalnom (fabričkom) pakovanju leka sa tekstom i slikom upozorenja na kutiji.
- Ukoliko pacijentkinja u reproduktivnom periodu prijavi da ne koristi visoko efikasnu kontracepciju, uputiti je kod njenog lekara opšte prakse (kontaktirati lekara opšte prakse, ukoliko je neophodno).

3. PREKID LEČENJA VALPROATOM ILI PRELAZAK NA DRUGI LEK

PACIJENTKINJE SA BIPOLARNIM POREMEĆAJEM

Valproat je kontraindikovano u trudnoći.

Valproat je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko su uslovi iz *programa prevencije trudnoće* ispunjeni (videti deo 1. ovog Vodiča).

Ako žena planira trudnoću, lekar specijalista (propisivač terapije) mora da izvrši prelazak pacijentkinje na alternativno lečenje. Prelazak se mora obaviti i pre začeća i pre prekida kontracepcije.

Ako žena zatrudni, lečenje valproatom mora da se prekine i da se izvrši prelazak na alternativno lečenje.

PACIJENTKINJE SA EPILEPSIJOM

Valproat je kontraindikovano u trudnoći, osim ukoliko ne postoji odgovarajuće alternativno lečenje.

Valproat je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko su uslovi iz *programa prevencije trudnoće* ispunjeni (videti deo 1. ovog Vodiča).

Ako žena planira trudnoću, specijalista sa iskustvom u lečenju epilepsije mora da preispita lečenje valproatom i razmotri alternativne opcije lečenja. Treba preduzeti sve napore kako bi se izvršio prelazak na odgovarajuće alternativno lečenje i pre začeća i pre prekida kontracepcije.

Ako žena koja primenjuje valproat zatrudni, odmah mora da se uputi specijalisti kako bi se razmotrile alternativne opcije lečenja.

Ukoliko, uprkos poznatim rizicima od valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja alternativnog lečenja, u izuzetnim okolnostima trudnica mora da prima valproat za lečenje epilepsije, preporučuje se:

- Primeniti najmanju efikasnu dozu i podeliti dnevnu dozu valproata u nekoliko malih doza koje se uzimaju tokom dana.
- Primena formulacija sa produženim oslobađanjem može da bude poželjna u odnosu na druge formulacije, kako bi se izbegle visoke koncentracije u plazmi.
- Sve trudne pacijentkinje izložene valproatu i njihovi partneri moraju se uputiti specijalisti sa iskustvom u prenatalnoj medicini.

4. INFORMACIJE O UROĐENIM MALFORMACIJAMA I NEURORAZVOJNIM POREMEĆAJIMA

Valproat sadrži valproinsku kiselinu, aktivnu supstancu s poznatim teratogenim efektima koji mogu da dovedu do urođenih malformacija.

1. Urođene malformacije

Podaci dobijeni iz meta-analize (uključujući registre i kohortne studije) pokazali su da oko 11%¹ dece žena koje boluju od epilepsije, a bila su izložena monoterapiji valproatom tokom trudnoće, imaju major urođene malformacije. To predstavlja veći rizik u odnosu na rizik od major malformacija u opštoj populaciji za oko 2-3%. Rizik od major urođenih malformacija kod dece nakon *in utero* izlaganja politerapiji antiepileptičkim lekovima koja uključuje valproat je veći nego kod politerapije antiepileptičkim lekovima koja ne uključuje valproat. Ovaj rizik zavisi od doze u monoterapiji valproatom, a dostupni podaci sugerišu da je zavisian od doze i u politerapiji koja uključuje valproat. Međutim, granična doza ispod koje ne postoji rizik se ne može utvrditi na osnovu dostupnih podataka.

Najčešće vrste malformacija uključuju defekt neuralne cevi, dismorfizam lica, rascep usne i nepca, stenozu lobanje, srčane, bubrežne i urogenitalne anomalije, anomalije udova (uključujući bilateralnu aplaziju radijusa) i višestruke anomalije koje uključuju različite telesne sisteme.

In utero izloženost valproatu takođe može da dovede do:

- unilateralnog ili bilateralnog poremećaja ili gubitka sluha, koji mogu da budu bespovratni²
- malformacija oka (uključujući kolobom oka, mikroftalmus) koje su zabeležene zajedno sa drugim urođenim malformacijama. Ove malformacije oka mogu oštetiti vid.

Uzimanje folata pre trudnoće može da smanji rizik od defekta neuralne cevi, koji može da se javi kod svake trudnoće. Međutim, dostupni dokazi ne sugerišu da uzimanje folata sprečava pojavu urođenih defekata ili malformacija usled izloženosti valproatu¹⁰.

2. Neurorazvojni poremećaji

Izloženost valproatu *in utero* može da ima štetne efekte na mentalni i fizički razvoj izložene dece. Čini se da je rizik od neurorazvojnih poremećaja (uključujući i rizik od autizma) zavisian od doze kada se valproat koristi kao monoterapija, ali granična doza ispod koje ne postoji rizik ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka. Kada se valproat primenjuje u politerapiji sa drugim antiepileptičkim lekovima tokom trudnoće, rizici od neurorazvojnih poremećaja kod potomstva su takođe značajno povećani u poređenju sa onima kod

dece iz opšte populacije ili dece čije majke imaju epilepsiju, ali nisu bile na terapiji. Tačan period gestacije u kojem su ovi rizici prisutni nije poznat i ne može se isključiti mogućnost postojanja rizika tokom cele trudnoće.

Kada se valproat koristi u monoterapiji, studije³⁻⁶ kod predškolske dece pokazuju da 30-40% dece prethodno izložene valproatu *in utero* doživljava zastoje u svom ranom razvoju, kao što su kasniji početak govora i hodanja, niže intelektualne sposobnosti, slabe govorne veštine (govor i razumevanje) i problemi sa pamćenjem.

Koeficijent inteligencije (IQ) meren kod dece školskog uzrasta (6 godina) prethodno izložene valproatu *in utero*, bio je prosečno 7-10 bodova niži nego kod dece izložene drugim antiepilepticima⁷. Iako se uloga ometajućih faktora ne može isključiti, postoji dokaz kod dece izložene valproatu da rizik od intelektualnog oštećenja može da bude nezavisan od IQ-a majke.

Postoje ograničeni podaci o dugoročnim ishodima.

Dostupni podaci dobijeni iz populacionih studija pokazuju da su deca prethodno izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom od spektra autističnih poremećaja (oko 3 puta veći) i autizma u detinjstvu (oko 5 puta veći) u poređenju sa neizloženom populacijom u studiji⁸.

Dostupni podaci dobijeni iz druge populacione studije pokazuju da su deca prethodno izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom da razviju poremećaj hiperaktivnosti sa deficitom pažnje (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD*) (oko 1,5 puta veći) u poređenju sa neizloženom populacijom u studiji⁹.

REFERENCE

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children: A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192–197.
3. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058–65.
4. Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643–647.
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.
6. Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
7. Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 12(3):244–252.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606.
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.

5. PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

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

- *Poštom na adresu:*

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
Tel: 020 310 280
Fax: 020 310 582

- *Elektronskom poštom:* nezelenadejstva@cinmed.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 CInMED - www.cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Eftila možete da prijavite i nosiocu dozvole u Crnoj Gori:

AMICUS PHARMA d.o.o Podgorica

Džordža Vašingtona 51, 81 000 Podgorica
e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com
telefon: +382 20 436 800

Za sve informacije i **dodatne kopije** ovog Vodiča, kao i dodatne kopije ostalog edukativnog materijala za valproat (*Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata, Vodič za pacijentkinje i Kartica za pacijentkinje*) možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek Eftil, kompaniji AMICUS Pharma d.o.o. pozivom na broj telefona +382 20 436 800 ili slanjem mejla na medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com.

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se javi kod Vaših pacijenata. O načinu prijavljivanja neželjenih reakcija pročitajte u ovom Vodiču i posetite internet stranice Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore: www.cinmed.me

Verzija 3, jun 2022.