

ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

koji učestvuju u lečenju devojčica,
žena u reproduktivnom periodu,
kao i pacijenata muškog pola koji
su na terapiji valproatom▼ (Eftil)

prevencija

Valproat program prevencije trudnoće

Uključuje informacije o upotrebi valproata kod
devojčica i žena u reproduktivnom periodu,
u skladu sa **Programom prevencije trudnoće**.

Takođe uključuje informacije o merama predostrožnosti
kod pacijenata **muškog pola**.

**MORATE PAŽLJIVO DA PROČITATE OVAJ VODIČ PRE PROPISIVANJA
VALPROATA DEVOJČICAMA (BILO KOG UZRASTA), ŽENAMA U
REPRODUKTIVNOM PERIODU I PACIJENTIMA MUŠKOG POLA.**

Elektronske verzije vodiča i ostalih edukativnih materijala koji se odnose na valproat Program prevencije trudnoće, dostupni su na internet stranici Instituta za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u djelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika: <https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/>, pod slovom „E” – Eftil.

*Valproat je zajednički naziv koji se koristi za aktivnu supstancu valproinska kiselina i natrijum-valproat.

SADRŽAJ

DEVOJČICE I ŽENE U REPRODUKTIVNOM PERIODU

- ▶ **1** Uslovi propisivanja valproata kod devojčica i žena u reproduktivnom periodu 4-6
- ▶ **2** Koja je Vaša uloga, kada učestvujete u zbrinjavanju, lečenju ili nezi 7-19
- Devojčica/žena u reproduktivnom periodu sa epilepsijom, ako ste:
 - Lekar specijalista 8-9
 - Lekar opšte prakse 10-11
 - Žena u reproduktivnom periodu sa bipolarnim poremećajem, ako ste:
 - Lekar specijalista 12-13
 - Lekar opšte prakse 14-15
 - Devojčica/žena u reproduktivnom periodu, ako ste:
 - Ginekolog/akušer 16-17
 - Farmaceut 18-19
- ▶ **3** Koji su rizici od primene valproata tokom trudnoće? 20-23
- Kongenitalne malformacije
 - Neurorazvojni poremećaji

PACIJENTI MUŠKOG POLA

- ▶ **1** Koji je potencijalni rizik za decu očeva lečenih valproatom u periodu od 3 meseca pre začeća? 25
- ▶ **2** Koja je Vaša uloga, kada učestvujete u zbrinjavanju, lečenju ili nezi pacijenata muškog pola sa epilepsijom ili bipolarnim poremećajem ako ste:
- Lekar specijalista 26
 - Lekar opšte prakse 26
 - Farmaceut 26

Svrha ovog vodiča za zdravstvene radnike

Devojčice i žene u reproduktivnom periodu

Primena valproata tokom trudnoće je štetna za nerođeno dete.

Deca izložena valproatu *in utero* imaju visok rizik za:

- kongenitalne malformacije,
- neurorazvojne poremećaje.

Pacijenti muškog pola

Postoji potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece čiji su očevi lečeni valproatom u periodu od 3 meseca pre začeća.

Edukativni materijali za valproat su posebno pripremljeni za zdravstvene radnike, pacijentkinje i pacijente muškog pola. Oni uključuju:

- Vodič za zdravstvene radnike
- Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata u trudnoći (samo za pacijentkinje)
- 2 različita vodiča za pacijente (za pacijentkinje i pacijente muškog pola)
- Kartica za pacijente

Cilj ovog vodiča za zdravstvene radnike je da svim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u lečenje pacijenata ovim lekom pruži informacije o:

- Uslovima propisivanja kod devojčica, žena u reproduktivnom periodu i pacijenata muškog pola.
- Teratogenim i neurorazvojnim rizicima, povezanim sa upotrebom valproata tokom trudnoće, za pacijentkinje.
- Potencijalnom neurorazvojnem riziku povezanim sa primenom valproata u periodu od 3 meseca pre začeća kod pacijenata muškog pola.
- Postupcima potrebnim za minimizaciju rizika.

Zdravstveni radnici kojima je namenjen ovaj vodič uključuju:

- lekare specijaliste,
- lekare opšte prakse,
- ginekologe/akušere
- farmaceute

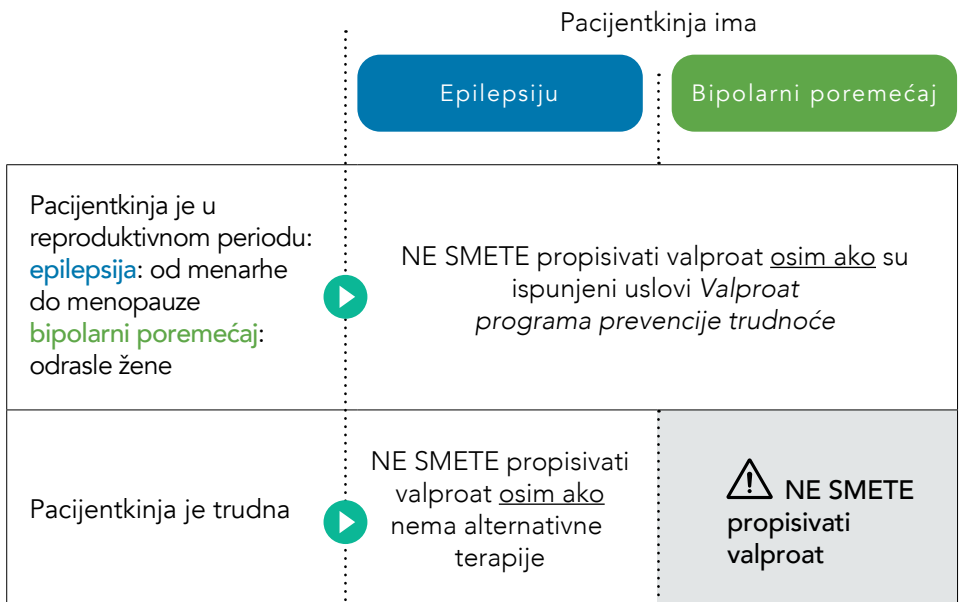
Za pacijente koji su maloletni ili nisu u mogućnosti da donesu informisanu odluku, pružite informacije njihovim roditeljima/zakonskom staratelju/negovatelju i pobrinite se da ih jasno razumeju.

Pre propisivanja valproata pročitajte najnoviju verziju Sažetka karakteristika leka.

1

Uslovi propisivanja valproata kod devojčica i žena u reproduktivnom periodu

- Primenu valproata mora da započne i nadzire lekar specijalista sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja. Ovo podrazumeva konsultaciju psihijatra ili neurologa koji redovno leče bipolarni poremećaj ili kompleksne forme epilepsije.
- Valproat ne treba koristiti kod devojčica i žena u reproduktivnom periodu osim ako su drugi lekovi neefikasni ili se ne tolerišu.
- Lek treba propisati i izdati u skladu sa uslovima *Valproat programa prevencije trudnoće*.



Pregled Programa prevencije trudnoće

(za detaljne informacije pročitajte Sažetak karakteristika leka)

- Procenite kod pacijentkinje mogućnost trudnoće.
- Objasnite rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja.
- Uraditi test na trudnoću pre početka lečenja, kao i tokom lečenja, po potrebi.
- Savetujte pacijentkinju o potrebi za korišćenjem efikasne kontracepcije tokom celokupnog trajanja lečenja.
- Objasnite potrebu za planiranjem trudnoće.
- Objasnite potrebu za hitnim savetovanjem sa svojim lekarom u slučaju trudnoće.
- Lekar specijalista mora redovno da procenjuje lečenje, najmanje jednom godišnje.
- Pacijentkinji uručite primerak *Vodiča za pacijentkinju*.
- Popunite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata u trudnoći zajedno sa pacijentkinjom prilikom započinjanja lečenja i na svakoj godišnjoj kontroli.

Ovi uslovi se takođe odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako lekar koji propisuje lek smatra da postoje pouzdani razlozi koji ukazuju na to da ne postoji rizik od trudnoće.

Individualne okolnosti treba uvek proceniti, za svaki pojedinačni slučaj, uključujući pritom pacijentkinju u razgovor kako bi se garantovao njen angažman, razgovaralo o terapijskim opcijama i osiguralo njeno razumevanje rizika i mera potrebnih za minimizaciju rizika.

Kako morate da postupate ako devojčicu lečite valproatom

- Objasnite pacijentkinji ili njenim roditeljima/zakonskom staratelju (u zavisnosti od uzrasta) rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja.
- Objasnite pacijentkinji ili njenim roditeljima/zakonskom staratelju važnost obraćanja lekaru specijalisti kada pacijentkinja dobije prvu menstruaciju.
- Proceniti potrebu lečenja valproatom (najmanje jednom godišnje) i razmotriti alternativne mogućnosti lečenja kod pacijentkinje čim dobije prvu menstruaciju.
- Pokušajte da pacijentkinju prebacite na odgovarajuću alternativnu terapiju pre nego što postane punoletna.

2

Koja je Vaša uloga?

Lekar specijalista – Epilepsija

Lekar opšte prakse – Epilepsija

Lekar specijalista – Bipolarni poremećaj

Lekar opšte prakse – Bipolarni poremećaj

Ginekolog/akušer

Farmaceut

Lekari specijalisti koji propisuju valproat devojčicama i ženama u reproduktivnom periodu koje boluju od **EPILEPSIJE**

INICIJALNO propisivanje valproata

Samo ako:

- druge opcije lečenja nisu efikasne ili se ne tolerišu
- test na trudnoću je negativan i **ispunjeni su uslovi Programa prevencije trudnoće** (za žene u reproduktivnom periodu)

OBNOVA preporuke lečenja valproatom kod žena

koje **NE PLANIRAJU** trudnoću

Ponovo procenite lečenje, najmanje jednom godišnje

Objasniti/podsetiti i osigurati da pacijent razume

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za decu koja su bila izložena valproatu *in utero*
- II. Obavezu upotrebe **efikasne kontracepcije** (poželjno intrauterini uložak ili implantat, ili 2 komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako pacijentkinja ima amenoreju
 - bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom
 - bez obzira na status seksualne aktivnosti
 - po potrebi uputiti pacijentkinju na savetovanje o kontracepciji
- III. **Potrebu za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procenom lečenja** epilepsije zajedno sa Vama **na godišnjoj kontroli**

Popunite i potpišite **Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata u trudnoći** prilikom započinjanja lečenja i prilikom svake godišnje kontrole. Uručite pacijentkinji **Vodič za pacijentkinje**.

Posebno za devojčice

- I. Objasniti roditeljima/zakonskom staratelju (i devojčicama, zavisno od uzrasta) rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja.
- II. Objasnite roditeljima/zakonskom staratelju (i devojčicama zavisno od uzrasta) važnost da se obrate lekaru specijalisti kada devojčica koja se leči valproatom dobije prvu menstruaciju.
- III. Procenite najprikladnije vreme za davanje saveta o kontracepciji.
- IV. Procenite potrebu lečenja valproatom barem jednom godišnje.
- V. Pokušajte da devojčice prebacite na alternativno lečenje pre nego što postanu punoletne

Sve pacijentkinje: Objasnite pacijentkinji da ako sumnja da je trudna ili ostane trudna, **ne treba da prekine sa primenom valproata i treba odmah da Vam se obrati.**

OBNOVA preporuke lečenja valproatom kod žena

koje **PLANIRAJU**
trudnoću

koje **NEPLANIRANO**
zatrudne

Kod lečenja epilepsije, valproat je kontraindikovano tokom trudnoće osim u slučaju da ne postoji odgovarajuća alternativna terapija

Objasnite da kontracepciju treba prekinuti tek nakon potpunog prestanka primene valproata.

Pacijentkinja ne treba da prekine primenu valproata i treba hitno da Vas konsultuje



I. Obavestite pacijentkinju i njenog partnera o rizicima

- za nerođeno dete izloženo valproatu *in utero*
- nelečenih napada tokom trudnoće

II. Objasnite potrebu za prelaskom na alternativnu terapiju, ako je prikladno, kao i da je za to potrebno vreme:

- prelazak na alternativni lek treba sprovesti u skladu sa kliničkom praksom i dostupnim smernicama, prema potrebi



Popunite i potpišite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata u trudnoći. Uručite pacijentkinji Vodič za pacijentkinje



Ako, u izuzetnim okolnostima, trudnica mora da dobije valproat za lečenje epilepsije, valproat bi trebalo propisati ako je moguće:

- kao monoterapiju
- u najnižoj efikasnoj dozi, sa dnevnom dozom podeljenom u nekoliko manjih doza
- u obliku formulacije sa produženim oslobađanjem

Uputite svoju pacijentkinju i njenog partnera kod:

- ginekologa/akušera
- lekara specijaliste sa iskustvom u dijagnostici kongenitalnih malformacija kako bi započelo odgovarajuće praćenje trudnoće (uključujući prenatalni monitoring radi otkrivanja moguće pojave defekata neuralne cevi ili drugih malformacija)

LEKARI OPŠTE PRAKSE koji učestvuju u lečenju devojčica i žena u reproduktivnom periodu koje boluju od **EPILEPSIJE** i uzimaju **valproat**

ako pacijentkinja...

**NE PLANIRA
trudnoću**

Prilikom svake posete...



Objasnite/podsetite i osigurajte da pacijentkinja razume:

- I. **Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za decu koja su bila izložena valproatu *in utero***
- II. Obavezu upotrebe **efikasne kontracepcije** (poželjno intrauterini uložak ili implantat, ili 2 komplementarne metode, uključujući metodu barijere)
 - čak i ako pacijentkinja ima amenoreju
 - bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom
 - bez obzira na status seksualne aktivnosti
- III. **potrebu za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procenom** lečenja epilepsije sa lekarom specijalistom na **godišnjoj kontroli**.



Uručite pacijentkinji *Vodič za pacijentkinje*



Posebno za devojčice

- I. Objasniti roditeljima/zakonskom staratelju (i devojčicama, zavisno od uzrasta) rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja
- II. Objasnite roditeljima/zakonskom staratelju (i devojčicama, zavisno od uzrasta) koliko je važno da Vam se obrate za uput lekaru specijalisti kada devojčica koja se leči valproatom dobije prvu menstruaciju kako bi se razmotrila alternativna terapija.
- III. Procenite najprikladnije vreme za davanje saveta o kontracepciji



Sve pacijentkinje: Objasnite pacijentkinji da ako sumnja da je trudna ili ostane trudna, **ne treba da prestane sa primenom valproata i treba odmah da se obrati svom lekaru specijalisti.**

ZA SVE PACIJENTKINJE: Uručite im **Vodič za pacijentkinje** i zajedno prodiskutujte.

ako pacijentkinja...

PLANIRA
trudnoću

NEPLANIRANO
zatrudni

Kod lečenja epilepsije, valproat je kontraindikovano tokom trudnoće osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija.

Objasnite da kontracepciju treba prekinuti tek nakon potpunog prestanka primene valproata

Pacijentkinja ne bi trebalo da prekine primenu valproata i trebalo bi hitno da se obrati svom lekaru specijalisti



I. Obavestiti pacijentkinju i njenog partnera o rizicima

- za nerođeno dete izloženo valproatu *in utero*
- nelečenih napada tokom trudnoće

II. Odmah uputiti pacijentkinju lekaru specijalisti

radi prelaska na alternativnu terapiju, ako je prikladno.
Zatražite hitan pregled (u roku od nekoliko dana) u slučaju neplanirane trudnoće.

III. Recite pacijentkinji da nastavi sa uzimanjem valproata do datuma pregleda kod lekara specijaliste



Uručite pacijentkinji primerak Vodiča za pacijentkinje

Uputite pacijentkinju i njenog partnera kod:

- Ginekologa/akušera
- Lekara specijaliste sa iskustvom u dijagnostici kongenitalnih malformacija za procenu i dalje savetovanje.

LEKARI SPECIJALISTI koji propisuju valproat ženama u reproduktivnom periodu koje boluju od **BIPOLARNOG POREMEĆAJA**

INICIJALNO propisivanje valproata



Samo ako:

- druge opcije lečenja nisu efikasne ili se ne tolerišu
- test na trudnoću je negativan i **uslovi Programa prevencije trudnoće su ispunjeni** (za žene u reproduktivnom periodu)

OBNOVA reperuke lečenja valproatom kod žena



koje **NE PLANIRAJU** trudnoću

Ponovo procenite lečenje, najmanje jednom godišnje



Objasnite/podsetite i budite sigurni da pacijentkinja razume

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za decu koja su bila izložena valproatu *in utero*
- II. Obavezu upotrebe **efikasne kontracepcije** (poželjno intrauterini uložak ili implantat, ili 2 komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako pacijentkinja ima amenoreju
 - bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom
 - bez obzira na status seksualne aktivnosti
 - po potrebi uputite pacijentkinju na savetovanje o kontracepciji
- III. **Potrebu za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom** procenom lečenja bipolarnog poremećaja zajedno sa Vama **na godišnjoj kontroli.**



Popunite i potpišite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata u trudnoći prilikom započinjanja lečenja i prilikom svake godišnje kontrole. Uručite pacijentkinji *Vodič za pacijentkinje.*



Objasnite pacijentkinji da ako sumnja da je trudna ili ostane trudna, **ne treba da prekine sa primenom valproata i treba odmah da Vam se obrati.**

OBNOVA preporuke lečenja valproatom kod žena

koje **PLANIRAJU**
trudnoću

koje **NEPLANIRANO**
zatrudne

Kod lečenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindikovano tokom trudnoće.

Prebacite pacijentkinju na odgovarajuću alternativnu terapiju pre začeća

Pacijentkinja ne treba da prekine primenu valproata i treba hitno da Vam se obrati

▶ Obavestite pacijentkinju i njenog partnera o rizicima

- za nerođeno dete izloženo valproatu *in utero*
- od nelečenog bipolarnog poremećaja tokom trudnoće

- Objasnite da kontracepciju treba prekinuti tek nakon potpunog prestanka primene valproata
- Lečenje valproatom treba prekinuti u skladu sa kliničkom praksom i dostupnim smernicama, prema potrebi

- Prekinite lečenje valproatom
- Prebacite pacijentkinju na alternativnu terapiju
- Uputite pacijentkinju i njenog partnera kod:**
- Ginekologa/akušera
 - Lekara specijaliste sa iskustvom u dijagnostici kongenitalnih malformacija kako bi se započelo odgovarajuće praćenje trudnoće (uključujući prenatalni monitoring radi otkrivanja moguće pojave defekata neuralne cevi ili drugih malformacija).

▶ Popunite i potpišite *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata u trudnoći*. Uručite pacijentkinji *Vodič za pacijentkinje*.

LEKARI OPŠTE PRAKSE koji učestvuju u lečenju žena u reproduktivnom periodu koje boluju od **BIPOLARNOG POREMEĆAJA** i uzimaju **valproat**

ako pacijentkinja...

NE PLANIRA
trudnoću

Prilikom svake posete...



Objasnite/podsetite i osigurajte da pacijentkinja razume

- I. **Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za decu izloženu in utero**
- II. Obavezu upotrebe **efikasne kontracepcije** (poželjno intrauterini uložak ili implantat, ili 2 komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako pacijentkinja ima amenoreju
 - bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom
 - bez obzira na status seksualne aktivnosti
- III. **Potreba za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procenom** lečenja bipolarnog poremećaja sa lekarom specijalistom **na godišnjoj kontroli**



Uručite pacijentkinji *Vodič za pacijentkinje*



Objasnite pacijentkinji da ako sumnja da je trudna ili ostane trudna, **ne treba da prekine sa primenom valproata i treba odmah da se obrati lekaru specijalisti.**

ZA SVE PACIJENTKINJE: Uručite im **Vodič za pacijentkinje** i zajedno prodiskutujte.

ako pacijentkinja...

PLANIRA
trudnoću

ako pacijentkinja...

NEPLANIRANO
zatrudni

**Kod lečenja bipolarnog poremećaja,
valproat je kontraindikovano tokom trudnoće**

Objasnite da kontracepciju treba prekinuti tek nakon potpunog prestanka primene valproata

Pacijentkinja ne treba da prekine primenu valproata i treba odmah da se obrati lekaru specijalisti

I. Obavestite pacijentkinju i njenog partnera o rizicima

- za nerođeno dete izloženo valproatu *in utero*
- od nelečenog bipolarnog poremećaja tokom trudnoće

II. Odmah uputite pacijentkinju lekaru specijalisti

radi prelaska na alternativnu terapiju
Zatražite hitan pregled (u roku od nekoliko dana) u slučaju neplanirane trudnoće

Uručite pacijentkinji **Vodič za pacijentkinje**

Uputite pacijentkinju i njenog partnera kod:

- Ginekologa/akušera
- Lekara specijaliste sa iskustvom u dijagnostici kongenitalnih malformacija za procenu i dalje savetovanje.

Lekar opšte prakse
- bipolarni poremećaj

GINEKOLOZI/AKUŠERI koji učestvuju u lečenju devojčica i žena u reproduktivnom periodu koje uzimaju **valproat**

DEVOJČICE I ŽENE KOJE NISU TRUDNE,
a leče se valproatom

▶ Objasnite/podsetite i osigurajte da pacijentkinja razume:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za decu izloženu *in utero*
- II. Obavezu upotrebe **efikasne kontracepcije** (poželjno intrauterini uložak ili implantat, ili 2 komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako pacijentkinja ima amenoreju
 - bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom
 - bez obzira na status seksualne aktivnosti
- III. **Potrebu za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - ponovnom procenom **lečenja sa lekarom specijalistom za epilepsiju ili bipolarni poremećaj na godišnjoj kontroli**

▶ Osigurajte da pacijentkinja ima **Vodič za pacijentkinje** i ako je potrebno uručite joj kopiju vodiča



Objasnite pacijentkinji da ako sumnja da je trudna ili ostane trudna, **ne treba da prekine sa primenom valproata i treba odmah da se obrati lekaru specijalisti.**

Kod lečenja epilepsije, valproat je kontraindikovao tokom trudnoće osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija.

Kod lečenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindikovao tokom trudnoće.

Kada se žena obrati u vezi **IZLOŽENOSTI TOKOM TRUDNOĆE:**
UPUTITE JE KOD SLEDEĆA DVA LEKARA SPECIJALISTA

Lekar specijalista br.1

Lekar specijalista za bolest za koju je valproat propisan radi evaluacije i savetovanja o prelasku na drugu terapiju i prekidu terapije, ako je to pogodno za pacijentkinju

Lekar specijalista br.2

Lekar specijalista sa iskustvom u dijagnostici kongenitalnih malformacija kako bi se započelo odgovarajuće praćenje trudnoće (uključujući prenatalni monitoring kako bi se otkrila moguća pojava defekta neuralne cevi ili druge malformacije), u svrhu evaluacije stanja i savetovanja

Osigurajte da pacijentkinja ima Vodič za pacijentkinje i ako je potrebno uručite joj kopiju vodiča

FARMACEUTI - savetovanje devojaka i žena u reproduktivnom periodu u vezi **valproata**



Podsetite i budite sigurni da pacijentkinja razume

I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za decu izloženu *in utero*

II. Obavezu upotrebe **efikasne kontracepcije** (poželjno intrauterini uložak ili implantat, ili 2 komplementarne metode uključujući metodu barijere)

- čak i ako pacijentkinja ima amenoreju
- bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom
- bez obzira na status seksualne aktivnosti
- Ako žena u reproduktivnoj dobi prijavi da ne koristi efikasnu kontracepciju, uputite je lekaru opšte prakse

III. Potrebu za:

- testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja
- **planiranjem** trudnoće
- **ponovnom procenom** lečenja sa lekarom specijalistom za epilepsiju ili bipolarni poremećaj **na godišnjoj kontroli**



Objasnite pacijentkinji da ako sumnja da je trudna ili ostane trudna, **ne treba da prekine sa primenom valproata i treba odmah da se obrati lekaru specijalisti.**

Kod lečenja epilepsije, valproat je kontraindikovao tokom trudnoće osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija.

Kod lečenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindikovao tokom trudnoće.



O edukativnim materijalima

KARTICA ZA PACIJENTE

- Osigurajte da je kartica obezbeđena pacijentima
- Prodiskutujte o kartici svaki put kada izdajete valproat
- Savetujte pacijente da nose karticu uvek sa sobom

VODIČ ZA PACIJENTKINJE

- Osigurajte da ga je pacijentkinja dobila

ONLINE INFORMACIJE

- Podsetite pacijente da su elektronske verzije vodiča i ostalih materijala koji se odnose na *Valproat program prevencije trudnoće* dostupne *online* na internet stranici Instituta za lekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u djelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika:

<https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/>,
pod slovom „E” – Eftil

- Izdajte valproat u originalnom pakovanju sa upozorenjem na kutiji.

3

Koji su rizici od primene valproata tokom trudnoće?

Upotreba valproata tokom trudnoće je štetna za nerođeno dete. Deca izložena *in utero* valproatima imaju visok rizik za:

- kongenitalne malformacije,
- neurorazvojne poremećaje.

Rizici su zavisi od doze. Međutim, ne može se utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik. Bilo koja doza valproata tokom trudnoće može biti štetna za nerođeno dete. Priroda rizika za decu izloženu valproatu tokom trudnoće je ista bez obzira na indikaciju za koju je valproat propisan.

I monoterapija valproatom i politerapija valproatom uz druge antiepileptike, često su povezane sa abnormalnim ishodima trudnoće.

1. Kongenitalne malformacije



oko 11%¹ dece čije majke imaju epilepsiju i koja su bila izložena monoterapiji valproatom tokom trudnoće imala su velike kongenitalne malformacije.

Ovaj rizik je veći nego u opštoj populaciji (oko 2-3%).

Rizik od *major* kongenitalnih malformacija kod dece izložene politerapiji koja uključuje valproat tokom trudnoće veći je nego kod politerapije antiepileptičkim lekovima bez valproata.

Dostupni podaci pokazuju povećanu učestalost *minor* ili *major* malformacija. Najčešći tipovi malformacija su:

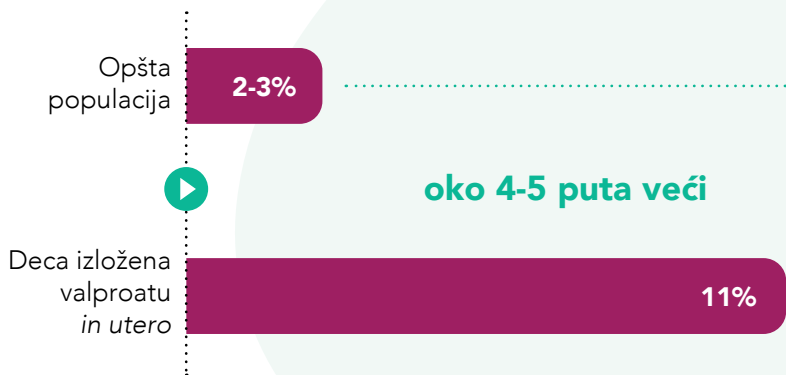
- Defekti neuralne cevi
- Facijalni dismorfizam
- Rascep usne i nepca
- Kraniostenozna
- Srčani, bubrežni i urogenitalni defekti
- Defekti ekstremiteta (uključujući bilateralne aplazije radijusa)
- Višestruke anomalije raznih organskih sistema.

In utero izloženost valproatu može dovesti do:

- Jednostranog ili bilateralnog oštećenja sluha ili gluvoće, koji nekad nisu reverzibilni²,
- Malformacija oka (uključujući kolobome, mikroftalmus) koje su bile prijavljene zajedno sa drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu uticati na vid.

Dostupni dokazi ne pokazuju da suplementacija folatom sprečava urođene defekte uzrokovane izlaganjem valproatu³.

Rizik od kongenitalnih malformacija



3

Koji su rizici od primene valproata tokom trudnoće?

2. Neurorazvojni poremećaji

- ▶ Izloženost valproatu *in utero* može imati štetne efekte na mentalni i fizički razvoj izložene dece.
- ▶ Kada se valproat primenjuje u politerapiji sa drugim antiepileptičkim lekovima tokom trudnoće, rizici od neurorazvojnih poremećaja takođe su značajno povećani u poređenju sa onima kod dece iz opšte populacije ili rođene od nelečenih majki sa epilepsijom.
- ▶ Tačan gestacijski period u kome je rizik prisutan je neizvestan **pa se ne može isključiti mogućnost rizika tokom cele trudnoće.**
- ▶ Do 30 ili 40% predškolske dece izložene valproatu *in utero* može imati zastoje u svom ranom razvoju kao što su:
 - Kašnjenje u razvoju govora i hodanja
 - Niže intelektualne sposobnosti
 - Loše jezičke veštine (govor i razumevanje)
 - Problemi sa pamćenjem
- ▶ Kod dece školskog uzrasta (6 godina) koja su bila izložena valproatu *in utero*, izmereni koeficijent inteligencije bio je u proseku 7-10 bodova niži nego kod dece izložene drugim antiepilepticima⁸.
Postoje ograničeni podaci o dugoročnim ishodima.
- ▶ Takođe postoji povećan rizik kod dece izložene valproatu *in utero* u odnosu na neekspoziriranu populaciju za sledeće neurorazvojne poremećaje:
 - Poremećaj deficita pažnje/hiperaktivnosti⁹: približno 1,5 puta veći rizik,
 - Poremećaj iz autističnog spektra¹⁰: približno 3 puta veći rizik,
 - Dečji autizam¹⁰: približno 5 puta veći rizik.

Rizici su povećani kod dece izložene valproatu in utero

Kašnjenja u ranom razvoju



Do 30-40%
dece predškolskog uzrasta

Koeficijent inteligencije



-7 do -10 bodova
U poređenju sa decom izloženom drugim antiepileptičkim lekovima

Deficit pažnje/
Poremećaj hiperaktivnosti



cca. x1.5

U poređenju sa neekspozicionom populacijom

Poremećaj iz
autističnog spektra



cca. x3

U poređenju sa neekspozicionom populacijom

Dečiji autizam



cca. x5

U poređenju sa neekspozicionom populacijom

Pacijenti muškog pola

1

Koji je potencijalni rizik za decu očeva lečenih valproatom u periodu od 3 meseca pre začeća?

Retrospektivna opservaciona studija sprovedena u 3 nordijske zemlje ukazuje na povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja (NDD) kod dece (uzrasta od 0 do 11 godina) čiji su očevi bili lečeni valproatom kao monoterapijom, u periodu od 3 meseca pre začeća, u odnosu na decu čiji su očevi lečeni lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom.

Poređenje prilagođenog kumulativnog rizika od NDD kod dece čiji su očevi bili lečeni valproatom u periodu od 3 meseca pre začeća, u odnosu na decu čiji su očevi lečeni lamotriginom ili levetiracetamom

Grupa lečena valproatom
kao monoterapijom



4.0%-5.6%

Grupa lečena lamotriginom
ili levetiracetamom kao
monoterapijom



2.3%-3.2%

Objedinjeni prilagođeni odnos rizika (engl. *pooled adjusted hazard ratio*, HR) za NDD dobijen meta-analizom skupova podataka bio je 1,50 (95% interval pouzdanosti: 1,09, 2,07).

OGRANIČENJA STUDIJE

Studija nije bila dovoljno velika kako bi se istražila povezanost sa specifičnim proučavanim podtipovima NDD (kompozitna krajnja tačka je uključivala poremećaje autističnog spektra, intelektualni deficit, poremećaje komunikacije, poremećaje pažnje/ hiperaktivnosti, poremećaje kretanja). Zbog ograničenja studije, uključujući mogući maskirajući uticaj indikacije (engl. *confounding by indication*) i razlike u vremenu praćenja između izloženih grupa, **uzročna povezanost sa valproatom smatra se mogućom, ali nije potvrđena.**

Studija nije procenila rizik od NDD kod dece očeva koji su prekinuli primenu valproata više od 3 meseca pre začeća (odnosno kod kojih je bila omogućena nova spermatogeneza bez izlaganja valproatu).

2

Koja je Vaša uloga kada učestvujete u zbrinjavanju, lečenju ili nezi pacijenata muškog pola sa epilepsijom ili bipolarnim poremećajem

Preporučuje se da lečenje valproatom započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

LEKAR SPECIJALISTA I LEKAR OPŠTE PRAKSE



Objasnite/podsetite i osigurajte da pacijent razume

- Potencijalne rizike od neurorazvojnih poremećaja za decu čiji su očevi lečeni valproatom u periodu od 3 meseca pre začeća.
- Redovno razgovarajte sa pacijentom o **potrebi**:
 - Razmatranja **efikasne kontracepcije**, kako za njega tako i za njegovu partnerku, tokom primene valproata i najmanje 3 meseca nakon prekida lečenja.
- Pacijenti muškog pola **ne treba da doniraju sperm** tokom primene valproata i najmanje 3 meseca nakon prekida lečenja.

- Lekari koji pacijentima muškog pola propisuju lek koji sadrži valproat treba redovno da procenjuju da li je valproat i dalje najprikladnija opcija lečenja za pacijenata.
- Za pacijente muškog pola koji planiraju potomstvo, treba razmotriti odgovarajuće alternativno lečenje i razgovarati sa njima o tome. Individualne okolnosti treba proceniti u svakom pojedinačnom slučaju.
- Preporučuje se zatražiti savet od lekara specijaliste sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja prema potrebi.



Uručite pacijentu *Vodič za pacijente muškog pola*

FARMACEUT

- Osigurajte da je pacijent primio *Vodič za pacijente muškog pola* i *Karticu za pacijente*

REFERENCE

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome 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;113:192-7.
3. 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.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52.
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. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.

NAPOMENE

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

NAPOMENE

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

NAPOMENE

A series of 20 horizontal dotted lines for writing notes.

Za dalje kopije ovog Vodiča kontaktirajte
AMICUS PHARMA D.O.O. na

020 436 800 ili e-mailom medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com

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

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem informacionog sistema 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 ili kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda ispod.



Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Eftil možete prijaviti i nosiocu dozvole u Crnoj Gori:
Amicus Pharma d.o.o. Podgorica
Bulevar Džordža Vašingtona 51, 81000 Podgorica
Telefon: 020 436 800
E-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com