



12.12.2014.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od abnormalnih ishoda trudnoće povezanom s primjenom valproata (Depakine Chrono)**

Poštovani,

sanofi-aventis Croatia d.o.o. Vas u suradnji s Europskom agencijom za lijekove (EMA) i Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) želi obavijestiti o sljedećim važnim informacijama i pojačanim upozorenjima koja se odnose na sigurnost primjene lijekova koji sadrže valproat (odnosi se na natrijev valproat, valproatnu kiselinu, fiksnu kombinaciju natrijevog valproata/valproatne kiseline i valpromid), nakon završetka pregleda dostupnih podataka na razini cijele Europe.

### **Sažetak**

- **Djeca izložena valproatu in utero su pod visokim rizikom od ozbiljnih poremećaja u razvoju (u 30-40% slučajeva) i/ili urođenih malformacija (u otprilike 10% slučajeva).**
- **Valproat se ne smije propisivati djeci ženskog spola, adolescenticama, ženama u reproduktivnoj dobi niti trudnicama, osim ako su druge terapije neučinkovite ili ih bolesnice ne podnose.**
- **Liječnje valproatom mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.**
- **Potrebno je pažljivo ocijeniti korist liječenja valproatom naspram rizika prilikom prvog propisivanja, kod rutinskih pregleda/provjera tijekom liječenja te nakon što žensko dijete uđe u pubertet, odnosno ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni.**
- **Zdravstveni radnici dužni su osigurati da su sve bolesnice informirane te da razumiju:**
  - **rizike povezane s uzimanjem valproata u trudnoći**
  - **potrebu za korištenjem učinkovite kontracepcije**
  - **potrebu za redovitim provjerama tijekom liječenja**
  - **potrebu da se hitno savjetuju s liječnikom u slučaju planiranja trudnoće ili utvrđene trudnoće.**

### **Dodatne informacije o sigurnosti te preporuke**

#### *Rizik od abnormalnih ishoda trudnoće*

Valproat je povezan s o dozi ovisnim rizikom od abnormalnih ishoda trudnoće, bilo da se uzima u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Podaci upućuju na to da je, kada se valproat uzima za epilepsiju u kombinaciji s drugim lijekovima, rizik od abnormalnih ishoda trudnoće veći nego kad se valproat uzima u monoterapiji.

- Rizik od urođenih malformacija uobičajeno iznosi približno 10%, dok su ispitivanja na predškolskoj djeci izloženoj valproatu *in utero* pokazala da otprilike 30-40% te djece ima poteškoće u ranom razvoju vještina kao što su govor i/ili hodanje, niske intelektualne sposobnosti te probleme s izražavanjem i memorijom <sup>1,2,3,4,5</sup>.
- Kvocijent inteligencije (IQ) izmjeren u ispitivanju na djeci u starosti od 6 godina koja su bila izložena valproatu *in utero* bio je u prosjeku za 7-10 bodova niži nego u djece koja su bila izložena drugim antiepilepticima <sup>6</sup>.
- Dostupni podaci pokazuju da djeca izložena valproatu *in utero* imaju povećani rizik od razvoja poremećaja povezanih s autizmom (otprilike trostruko veći rizik) i dječjeg autizma (otprilike pet puta veći rizik) u usporedbi s ispitivanom općom populacijom.
- Ograničeni podaci ukazuju na to da djeca izložena valproatu *in utero* mogu biti sklonija razvoju simptoma poremećaja hiperaktivnosti/nedostatka pažnje (eng. ADHD - attention deficit/hyperactivity disorder) <sup>7,8,9</sup>.

S obzirom na navedene rizike, valproat se ne smije koristiti za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja tijekom trudnoće te u žena u reproduktivnoj dobi, osim ako je to neophodno, tj. u situacijama kada su druge terapije neučinkovite ili ih bolesnica ne podnosi.

Potrebno je pažljivo ocijeniti korist liječenja valproatom naspram rizika prilikom prvog propisivanja, kod rutinskih pregleda/provjera tijekom liječenja te nakon što žensko dijete uđe u pubertet, odnosno ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni.

Ako se odlučite propisati valproat ženi u reproduktivnoj dobi, obavezno je da bolesnica koristi učinkovitu kontracepcijsku metodu tijekom liječenja te da bude u potpunosti informirana o rizicima za nerođeno dijete u slučaju da zatrudni za vrijeme liječenja valproatom.

### *Liječenje tijekom trudnoće*

Ako žena s epilepsijom ili bipolarnim poremećajem koja prima terapiju valproatom planira trudnoću ili zatrudni, potrebno je razmotriti zamjensko liječenje.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

<sup>3</sup> Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

<sup>4</sup> Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

<sup>5</sup> Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

<sup>6</sup> 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;12(3):244-52.

<sup>7</sup> Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

<sup>8</sup> Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

<sup>9</sup> 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

Ako se liječenje valproatom nastavi tijekom trudnoće:

- treba koristiti najmanju učinkovitu dozu te je dnevnu dozu potrebno podijeliti u nekoliko malih doza koje se uzimaju tijekom dana. Korištenje formulacije s produljenim otpuštanjem može imati prednost pred drugim oblicima liječenja;
- treba započeti specijalizirano prenatalno praćenje u svrhu praćenja razvoja nerođenog djeteta, uključujući moguću pojavu defekta neuralne cijevi i drugih malformacija.
- nadomjesci folatne kiseline prije trudnoće mogu smanjiti rizik od defekta neuralne cijevi koji je zajednički svim trudnoćama. Međutim, dostupni dokazi ne upućuju na njihovu učinkovitost u prevenciji prirođenih oštećenja ili malformacija zbog izloženosti valproatu.

Podaci o lijeku će biti ažurirani kako bi se uključile informacije koje podupiru trenutno shvaćanje dostupnih dokaza i kako bi informacija bila potpuno jasna.

Edukacijski materijali bit će dostupni zdravstvenim radnicima i bolesnicama u svrhu informiranja o rizicima povezanim s primjenom valproata u djece ženskog spola, žena u reproduktivnoj dobi i trudnica.

#### **Poziv na prijavljivanje nusojava**

Sve sumnje na nuspojave, sukladno Zakonu o lijekovima (NN 76/13) i Pravilniku o farmakovigilanciji (NN 83/13) potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode pisanim putem na službenim obrascima dostupnim na stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijavu je moguće poslati poštom (Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10000 Zagreb), telefaksom (01 4884 119) ili elektronskom poštom ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).

Ovaj lijek se nalazi pod dodatnim praćenjem.

#### **Kontakt podaci nositelja odobrenja**

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja obratite se nositelju odobrenja u Hrvatskoj:  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.,  
Heinzelova 70, 10 000 Zagreb  
telefon: (01) 6003 400, faks: (01) 6003 444

S poštovanjem,

  
Hrvoje Bilušić

sanofi - aventis Croatia  
d.o.o.  
Zagreb 2

  
Davorka Sekulić

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Direktor medicinskih poslova Adriatic  
regije

#### **Dodaci**

Izmijenjeni dijelovi Sažetka opisa svojstava lijeka