

# VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O RIZICIMA PRIMJENE LIJEKA DEPAKINE CHRONO (VALPROATNA KISELINA, NATRIJEV VALPROAT) ▼ U DJEVOJČICA I ŽENA REPRODUKTIVNE DOBI

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Depakine Chrono u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

**Bez promidžbenog sadržaja.**

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka koji sadrži valproat. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

**Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.**

Ciljevi ovog vodiča su:

- pružiti informacije o teratogenim rizicima povezanim s primjenom valproata i o aktivnostima koje je potrebno poduzeti za smanjenje rizika kod bolesnica
- osigurati da Vaša bolesnica razumije rizike na odgovarajući način.

## SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Liječenje valproatom može započeti u djevojčica i žena reproduktivne dobi samo ako su druga liječenja neučinkovita ili se ne podnose i ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (navedeni u nastavku ovog vodiča).
- Trudnoća se mora isključiti prije početka liječenja valproatom. Liječenje valproatom ne smije započeti u žena reproduktivne dobi bez negativnog rezultata testa na trudnoću (tj. krvnog testa na trudnoću) koji je potvrdio zdravstveni radnik, a kako bi se isključila neželjena primjena u trudnoći.
- Ako djevojčice i žene reproduktivne dobi odlučite liječiti valproatom, liječenje se treba redovito procjenjivati, najmanje jednom godišnje.
- Priroda rizika za djecu koja su izloženu valproatu tijekom trudnoće ista je bez obzira na indikaciju za koju je valproat propisan. Nema granične doze za koju se smatra da je bez rizika. Rizik od urođenih malformacija i poremećaja u razvoju veći je kod većih doza. Mjere minimizacije rizika opisane u ovom vodiču odnose se na primjenu valproata neovisno o indikaciji.
- Morate koristiti *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom* i pravilno zabilježiti primjenu na početku liječenja valproatom, tijekom svake godišnje procjene liječenja valproatom te u slučaju trudnoće ako se dogodila za vrijeme liječenja.
- Kopija Vodiča za bolesnicu mora se dati svim bolesnicama liječenim valproatom ili roditeljima/skrbnicima maloljetnih bolesnica ili bolesnica koje nisu u mogućnosti donijeti informiranu odluku.
- Kod svakog izdavanja valproata bolesnicama ili roditeljima/skrbnicima se mora dati Kartica za bolesnicu.
- Roditeljima ili skrbnicima maloljetnih bolesnica i bolesnica koje nisu u stanju donijeti informiranu odluku osigurajte informacije i savjete o učinkovitim metodama kontracepcije i o primjeni valproata tijekom trudnoće te se pobrinite da razumiju njihov sadržaj.

# 1. VALPROAT JE POVEZAN S UROĐENIM MALFORMACIJAMA I NEURORAZVOJNIM POREMEĆAJIMA

Depakine Chrono sadrži valproatnu kiselinu, aktivni sastojak s poznatim teratogenim učincima, koja je kada se primjenjuje tijekom trudnoće, povezana s:

- Povećanim rizikom od urođenih malformacija
- Povećanim rizikom od neurorazvojnih poremećaja.

Ovi su rizici ukratko opisani u nastavku.

## 1. UROĐENE MALFORMACIJE

Meta-analiza (uključujući registre i kohortna ispitivanja) pokazala je da je oko 11%<sup>1</sup> djece žena koje boluju od epilepsije, a koje su liječene monoterapijom valproatom tijekom trudnoće imalo značajne urođene malformacije. To predstavlja veći rizik od značajnih malformacija nego kod opće populacije (oko 2-3%). Rizik od značajnih urođenih malformacija u djece nakon *in utero* izloženosti antiepileptičkoj politerapiji koja uključuje valproat veći je nego kod politerapije antiepileptičkim lijekovima koja ne uključuje valproat. Ovaj rizik ovisi o dozi u monoterapiji valproatom, a dostupni podaci upućuju da je ovisan o dozi i u politerapiji koja uključuje valproat. Međutim, ne može se utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik.

Najčešće vrste malformacija uključuju anomalije neuralne cijevi, dimorfizam lica, rascjep usnice i nepca, stenozu lubanje, srčane, bubrežne i urogenitalne anomalije, anomalije udova (uključujući bilateralnu aplaziju radijusa), i višestruke anomalije koje uključuju različite tjelesne sustave.

Izloženost valproatu *in utero* također može dovesti do:

- jednostranog ili obostranog oštećenja sluha ili gluhoće koji mogu biti trajni<sup>2</sup>,
- malformacije oka (uključujući kolobome, mikroftalmos) koje su prijavljene zajedno s drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.

## 2. NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI

Podaci pokazuju da izloženost valproatu *in utero* može imati štetne učinke na mentalni i fizički razvoj izložene djece. Čini se da rizik od neurorazvojnih poremećaja (uključujući i rizik od autizma) ovisi o dozi kada se valproat primjenjuje u monoterapiji, ali se na temelju dostupnih podatka ne može odrediti granična doza ispod koje rizik ne postoji. Kada se valproat primjenjuje u politerapiji s drugim antiepilepticima tijekom trudnoće, rizici od neurorazvojnih poremećaja u potomaka također su značajno povećani u usporedbi s onima u djece iz opće populacije ili rođenih od majki s epilepsijom koje nisu liječene.

Točno razdoblje trudnoće u kojem su ti rizici prisutni nije poznato i ne može se isključiti mogućnost postojanja rizika tijekom cijele trudnoće.

Kada se valproat primjenjuje u monoterapiji, ispitivanja<sup>3-6</sup> u predškolske djece pokazuju da u najviše 30-40% djece prethodno izložene valproatu *in utero* dolazi do zaostajanja u ranom razvoju kao što su kasniji početak govora i hodanja, smanjenja intelektualnih sposobnosti, poremećaja jezičnih vještina (govor i razumijevanje) i problema s pamćenjem.

Kvocijent inteligencije (IQ) mjereno u djece školske dobi (u dobi od 6 godina) prethodno izložene valproatu *in utero* bio je prosječno 7-10 bodova niži nego u djece izložene drugim antiepilepticima<sup>7</sup>. Iako se uloga ometajućih čimbenika ne može isključiti, postoji dokaz da bi u djece izložene valproatu rizik od kognitivnog oštećenja mogao biti neovisan o majčinom IQ.

Postoje ograničeni podaci o dugoročnim posljedicama.

Dostupni podaci iz ispitivanja u općoj populaciji ukazuju na to da su djeca prethodno izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom od poremećaja iz autističnog spektra (približno 3 puta veći) i autizma u djetinjstvu (približno 5 puta veći) u usporedbi s neizloženom populacijom u ispitivanju<sup>8</sup>.

Dostupni podaci iz drugog ispitivanja u općoj populaciji ukazuju na to da su djeca izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom od razvoja poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (približno 1,5 puta veći rizik) u usporedbi s neizloženom populacijom u ispitivanju<sup>9</sup>.

## 2. UVJETI PROPISIVANJA VALPROATA: PROGRAM PREVENCIJE TRUDNOĆE

Liječenje valproatom mora započeti i nadzirati specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije i bipolarnog poremećaja u djevojčica i žena reproduktivne dobi.

Valproat se ne smije primjenjivati u djevojčica i žena reproduktivne dobi osim ako su druga liječenja neučinkovita ili ih bolesnice ne podnose. Liječenje valproatom se može započeti u djevojaka i žena reproduktivne dobi samo ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (navedeni u nastavku).

### Uvjeti programa prevencije trudnoće

Liječnik koji propisuje valproat mora osigurati:

- Procjenu pojedinačnih okolnosti kod svake bolesnice kako bi se bolesnica uključila u raspravu i kako bi se zajamčilo njezino sudjelovanje. Sve mogućnosti liječenja trebaju biti raspravljene i potrebno je osigurati da bolesnica razumije rizike i potrebne mjere za smanjenje rizika.
- **Da se mogućnost za trudnoću procjenjuje za sve bolesnice.**
- **Da bolesnica/skrbnici razumiju** i prihvaćaju rizike od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja uključujući opseg tih rizika za djecu izloženu valproatu *in utero*.
- Da bolesnica/skrbnici **razumiju potrebu za obavljanjem testa na trudnoću prije početka liječenja i, po potrebi, tijekom liječenja.**
- Da su bolesnica/skrbnici **savjetovani o kontracepciji**, te da je bolesnica sposobna pridržavati se uputa o korištenju učinkovite kontracepcije\*, bez prekida tijekom cijelog trajanja liječenja valproatom.
- Da bolesnica/skrbnici razumiju potrebu za **redovitim (najmanje jednom godišnje) procjenom** liječenja od strane specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnih poremećaja.
- Da bolesnica/skrbnici razumiju **potrebu za savjetovanjem s liječnikom čim bude planirana trudnoća** kako bi se osigurala pravovremena rasprava o tome, kao i prijelaz na zamjenske mogućnosti liječenja prije začeća i prije prekida korištenja kontracepcije.
- Da bolesnica razumije potrebu hitnog savjetovanja sa svojim liječnikom u slučaju trudnoće.
- **Da su bolesnica/skrbnici primili kopiju Vodiča za bolesnicu/skrbnike.**
- **Da su bolesnica/skrbnici potvrdili da su razumjeli opasnosti i potrebne mjere opreza povezane s primjenom valproata potpisivanjem Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom.**

Ovi uvjeti također se odnose na žene koje trenutno nisu spolno aktivne, osim ako liječnik koji propisuje lijek smatra da postoje izuzetni razlozi koji ukazuju na to da nema rizika od trudnoće.

\* *Treba se koristiti najmanje jedna učinkovita metoda kontracepcije (po mogućnosti neovisna o korisniku kao što s u intrauterini uložak ili implantant) ili dva međusobno dopunjujuća oblika kontracepcije, uključujući barijernu metodu. U svake bolesnice trebaju se procijeniti pojedinačne okolnosti kada se bira metoda kontracepcije kako bi se uključilo bolesnicu u raspravu, zajamčilo njezino sudjelovanje i pridržavanje odabranih mjera. Čak i ako bolesnica ima amenoreju, mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji.*

## A. BOLESNICE – PRVO PROPISIVANJE

Ovo su upute što sve trebate učiniti, uz medicinsku procjenu, kada propisujete valproat Vašoj pacijentici prvi put.

### 1. Potvrdite da je liječenje valproatom primjereno za bolesnicu

- Morate potvrditi da su druga liječenja neučinkovita ili ih bolesnica ne podnosi.

### 2. Objasnite i pobrinite se da su Vaša bolesnica ili njezini roditelji/skrbnici potpuno razumjeli sljedeće:

- Prije prvog propisivanja trudnoća se mora isključiti negativnim rezultatom testa na trudnoću (odnosno krvnim testom na trudnoću), i po potrebi nakon toga
- Rizike za trudnoću povezane s podležecom bolesti
- Specifične rizike povezane s valproatom kad se primjenjuje u trudnoći
- Potrebu da se bolesnica pridržava učinkovite kontracepcije, bez prekida, za vrijeme cijelog trajanja liječenja valproatom kako bi se izbjegla neplanirana trudnoća
- Potrebu za redovitom (najmanje jednom godišnje) procjenom liječenja bolesnice od strane liječnika specijalista
- Potrebu da se bolesnica hitno savjetuje sa svojim liječnikom u slučaju trudnoće.

### 3. Preporuke kad je valproat propisan djevojčicama:

- Procijenite najprikladnije vrijeme za davanje savjeta o kontracepciji i prevenciji trudnoće (uputiti bolesnicu liječniku specijalistu na savjetovanje ako je potrebno)
- Objasnite rizik od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja roditeljima/skrbniku (i djevojčici ovisno o njezinoj dobi)
- Objasnite roditeljima/skrbniku (i djevojčici ovisno o njezinoj dobi) važnost obavještanja specijalista čim djevojčica liječena valproatom dobije prvu menstruaciju
- **Barem jednom godišnje** iznova procijenite potrebu za liječenjem valproatom i razmotrite zamjenske mogućnosti liječenja u djevojčica koje su dobile prvu menstruaciju
- **Procijenite sve mogućnosti za prijelaz djevojčica na zamjensko liječenje prije nego dosegnu odraslu dob.**

### 4. Liječnici koji propisuju lijek: dajte kopiju Vodiča za bolesnicu Vašoj bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbnicima

## 5. Liječnici - specijalisti:

- **Ispunite i potpišite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom s Vašom bolesnicom ili njezinim roditeljima/skrbnicima:**
  - Ovaj obrazac služi kako bi se osiguralo da je Vaša bolesnica potpuno razumjela rizike i preporuke povezane s primjenom valproata tijekom trudnoće
  - **Sačuvajte kopiju** potpisanog Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom u medicinskoj dokumentaciji bolesnice (ako je moguće u elektroničkom obliku) i **dajte kopiju bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbnicima.**

**Planirajte potrebu za ponovnom procjenom liječenja kada Vaša bolesnica planira trudnoću ili kada je u mogućnosti zatrudnjati.**

## 6. Ljekarnici:

- **Pobrinite se da je Kartica za bolesnicu priložena kod svakog izdavanja valproata i da bolesnica razumije njezin sadržaj**
- Recite bolesnici da sačuva Karticu za bolesnicu
- Ponovo naglasite sigurnosne poruke uključujući potrebu za učinkovitom kontracepcijom
- **Pobrinite se da bolesnica/skrbnici dobiju Vodič za bolesnicu**
- Savjetujte bolesnicu da ne prekidaju liječenje valproatom i da se obrate svom liječniku čim budu planirale trudnoću ili u slučaju sumnje na trudnoću
- Valproat morate izdavati u originalnom pakiranju s upozorenjem na vanjskom dijelu.

## B. ŽENE REPRODUKTIVNE DOBI KOJE NE PLANIRAJU TRUDNOĆU

Ovo su upute što sve trebate učiniti, uz medicinsku procjenu, kada propisujete valproat Vašoj pacijentici prvi put.

### 1. Potvrdite da je liječenje valproatom primjereno za bolesnicu

- Morate potvrditi da su druga liječenja neučinkovita ili ih bolesnica ne podnosi
- **Osigurajte redovitu (najmanje jednom godišnje) procjenu liječenja.**

### 2. Objasnite i pobrinite se da Vaša bolesnica razumije

- Rizike za trudnoću koji su povezani s podležećom bolesti
- Rizike povezane s valproatom kada se primjenjuje u trudnoći
- Potrebu pridržavanja učinkovite kontracepcije, bez prekida, za vrijeme cijelog trajanja liječenja valproatom kako bi se izbjegla neplanirana trudnoća, i po potrebi razmotrite provođenje testa na trudnoću (krvni test na trudnoću)
- Potrebu da se hitno savjetuje sa svojim liječnikom u slučaju trudnoće
- Potrebu za redovitom (najmanje jednom godišnje) procjenom liječenja.

### 3. Raspravite metode kontracepcije i po potrebi se usmjerite na savjetovanje vezano uz planiranje trudnoće.

### 4. Liječnici koji propisuju lijek: dajte kopiju Vodiča za bolesnicu Vašoj bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbnicima.

## 5. Liječnici - specijalisti:

- **Ispunite i potpišite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom s Vašom bolesnicom ili njezinim roditeljima/skrbnicima:**
  - Ovaj obrazac služi kako bi se bolesnicu informiralo o i osiguralo da je potpuno razumjela rizike i preporuke povezane s primjenom valproata tijekom trudnoće
  - Sačuvajte kopiju potpisanog Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom u medicinskoj dokumentaciji bolesnice (ako je moguće u elektroničkom obliku) i dajte kopiju bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbnicima.

**Planirajte potrebu za ponovnom procjenom liječenja valproatom kada Vaša bolesnica planira trudnoću.**

## 6. Ljekarnici:

- **Pobrinite se da je Kartica za bolesnicu priložena kod svakog izdavanja valproata i da bolesnica razumije njezin sadržaj**
- Recite bolesnici da sačuva Karticu za bolesnicu
- Ponovo naglasite sigurnosne poruke uključujući potrebu za učinkovitom kontracepcijom
- **Pobrinite se da bolesnica/skrbnici dobiju Vodič za bolesnicu**
- Savjetujte bolesnicu da ne prekida liječenje valproatom i da se odmah obrate svom liječniku u slučaju sumnje na trudnoću
- Valproat morate izdavati u originalnom pakiranju s upozorenjem na vanjskom dijelu

## C. ŽENE REPRODUKTIVNE DOBI KOJE PLANIRAJU TRUDNOĆU

### 1. Podsjetite bolesnicu i pobrinite se da razumije rizike od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja

- Obavijestite bolesnicu da navedeni poremećaji mogu biti vrlo ozbiljni ako se valproat uzima tijekom trudnoće
- Uzimanje nadomjestaka folne kiseline prije trudnoće može smanjiti rizik od malformacija neuralne cijevi koje se mogu pojaviti u svim trudnoćama. Međutim, dostupni dokazi ne upućuju na to da navedeno sprječava urođene poremećaje ili malformacije koji nastaju zbog izloženosti valproatu<sup>10</sup>
- Također obavijestite bolesnicu o rizicima od neliječenih epileptičnih napadaja ili neliječenog bipolarnog poremećaja.

### 2. **Prekinite liječenje valproatom i prijedite na drugo zamjensko liječenje, ako je prikladno:**

- Pročitajte dio 5. u ovom vodiču, o prijelazu na drugo liječenje ili prekidu liječenja valproatom
- Recite Vašoj bolesnici da ne prekida korištenje kontracepcije dok ne prijeđe na zamjensko liječenje
- **Liječnici opće prakse trebaju uputiti svoje bolesnice liječniku specijalistu radi prijelaza na zamjensko liječenje ili prekida liječenja.**



### **3. Uputite bolesnicu specijalistu radi savjetovanja o planiranju trudnoće.**

### **4. Uputite bolesnicu da se savjetuje sa svojim obiteljskim liječnikom i liječnikom specijalistom čim postoji sumnja na trudnoću ili se potvrdi trudnoća.**

- Ovo je potrebno kako bi se započelo prikladno praćenje trudnoće
- Ovo uključuje praćenje trudnoće prije rođenja kako bi se otkrila moguća pojava malformacija neuralne cijevi ili drugih malformacija
- Kada bolesnica dođe na savjetovanje o trudnoći, uputite bolesnicu i njezinog partnera specijalistu s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i savjetovanje o izloženosti u trudnoći.

### **5. Liječnici koji propisuju lijek: dajte kopiju Vodiča za bolesnicu Vašoj bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbnicima.**

### **6. Liječnici - specijalisti:**

- **Ispunite i potpišite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom s Vašom bolesnicom ili njezinim roditeljima/skrbnikom:**
  - Ovaj obrazac služi kako bi se bolesnicu informiralo i osiguralo da je potpuno razumjela rizike i preporuke povezane s primjenom valproata tijekom trudnoće
  - Sačuvajte kopiju potpisanog Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom u medicinskoj dokumentaciji bolesnice (ako je moguće u elektroničkom obliku) i dajte kopiju bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbniku.

### **7. Ljekarnici:**

- **Pobrinite se da je Kartica za bolesnicu priložena kod svakog izdavanja valproata i da bolesnica razumije njezin sadržaj**
- Recite bolesnici da sačuva Karticu za bolesnicu
- Ponovo naglasite sigurnosne poruke uključujući potrebu za učinkovitom kontracepcijom
- **Pobrinite se da bolesnica/skrbnici dobiju Vodič za bolesnicu**
- Savjetujte bolesnice da ne prekidaju liječenje valproatom i da se obrate svom liječniku čim budu planirale trudnoću ili u slučaju sumnje na trudnoću
- Valproat morate izdavati u originalnom pakiranju s upozorenjem na vanjskom dijelu

## **D. ŽENE S NEPLANIRANOM TRUDNOĆOM**

### **1. Dogovorite hitno savjetovanje s Vašom bolesnicom kako bi se ponovno procijenilo njezino liječenje što je prije moguće**

### **2. Objasnite zašto bolesnica treba nastaviti liječenje do kontrolnog pregleda**

- Osim ako ste u mogućnosti dati drugi savjet na temelju Vaše procjene situacije.

### **3. Prekinite liječnje valproatom i prebacite bolesnicu na zamjensko liječenje, ako je prikladno**

- Pročitajte dio 5. ovog vodiča, o prijelazu na zamjensko liječenje ili prekidu liječenja valproatom.

### **4. Pobrinite se da je bolesnica:**

- **Potpuno razumjela rizike povezane s valproatom i**
- Razmotrite daljnja savjetovanja s bolesnicom.

### **5. Započnite specijalizirano praćenje trudnoće prije rođenja.**

- Ovo je potrebno kako bi se započelo prikladno praćenje trudnoće
- Ovo uključuje praćenje trudnoće prije rođenja kako bi se otkrila moguća pojava malformacija neuralne cijevi ili drugih malformacija
- Bolesnica i njezin partner trebaju se uputiti specijalistu s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i savjetovanje o izloženosti u trudnoći.

### **6. Liječnici opće prakse trebaju uputiti bolesnice liječniku specijalistu radi prijelaza na zamjensko liječenje i prekida liječenja**

### **7. Liječnici koji propisuju lijek: dajte kopiju Vodiča za bolesnicu Vašoj bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbnicima**

### **8. Liječnici - specijalisti:**

- **Ispunite i potpišite Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom s Vašom bolesnicom ili njezinim roditeljima/skrbnikom:**
  - Ovaj obrazac služi kako bi se bolesnicu informiralo o i osiguralo da je potpuno razumjela rizike i preporuke povezane s primjenom valproata tijekom trudnoće
  - Sačuvajte kopiju potpisanog Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom u medicinskoj dokumentaciji bolesnice (ako je moguće u elektroničkom obliku) i dajte kopiju bolesnici ili njezinim roditeljima/skrbniku.

### **9. Ljekarnici:**

- **Pobrinite se da je Kartica za bolesnicu priložena kod svakog izdavanja valproata i da bolesnica razumije njezin sadržaj**
- Recite bolesnici da sačuva Karticu za bolesnicu
- Ponovno naglasite sigurnosne poruke
- **Pobrinite se da bolesnica/skrbnici dobiju Vodič za bolesnicu**
- Savjetujte bolesnice da ne prekidaju liječenje valproatom i da se odmah obrate svom specijalistu u slučaju trudnoće
- Valproat morate izdavati u originalnom pakiranju s upozorenjem na vanjskom dijelu

### 3. PREKID LIJEČENJA VALPROATOM ILI PRIJELAZ NA DRUGI LIJEK

#### BOLESNICE S BIPOLARNIM POREMEĆAJEM

Valproat je kontraindiciran u trudnoći.

Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dio 3. u ovom vodiču).

Ako žena planira trudnoću, liječnik koji propisuje lijek mora prebaciti bolesnicu na zamjensko liječenje. Prijelaz se mora napraviti prije začeća i prije prekida kontracepcije.

Ako žena zatrudni, liječenje valproatom mora se prekinuti i bolesnica mora prijeći na drugo liječenje.

#### BOLESNICE S EPILEPSIJOM

Valproat je kontraindiciran u trudnoći osim ako ne postoji prikladno zamjensko liječenje.

Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dio 3. u ovom vodiču).

Ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora preispitati liječenje valproatom i razmotriti mogućnosti zamjenskog liječenja. Treba poduzeti sve mjere kako bi se prešlo na prikladno zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida kontracepcije.

Ako žena koja primjenjuje valproat zatrudni, odmah se mora uputiti liječniku specijalistu kako bi se razmotrile mogućnosti zamjenskog liječenja.

Ako, unatoč poznatim rizicima od valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja zamjenskog liječenja, u iznimnim okolnostima trudnica (ili žena koja planira trudnoću) mora primiti valproat za liječenje epilepsije:

- Nema granične doze za koju se smatra da nema rizika. Međutim, rizik od urođenih malformacija i poremećaja u razvoju veći je kod većih doza.
- Primjenite najmanju učinkovitu dozu i podijelite dnevnu dozu valproata u nekoliko malih doza koje se uzimaju kroz dan.
- Primjena oblika s produljenim oslobađanjem može imati prednost pred drugim oblicima liječenja kako bi se izbjegle visoke koncentracije lijeka u plazmi.
- Sve bolesnice izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri trebaju se uputiti liječniku specijalistu s iskustvom u teratogenim poremećajima.

## REFERENCE

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsborne 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. 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.
4. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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
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.

### Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).