

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

o rizicima primjene lijekova koji sadrže valproat ▼ u djevojčica i žena reproduktivne dobi te u muških bolesnika

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže valproat 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 lijekova koji sadrže valproat. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na 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.

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

Valproat je zajednički naziv koji se koristi za djelatne tvari natrijev valproat, heminatrijev valproat i valproatnu kiselinu.

U Republici Hrvatskoj na tržištu se nalaze sljedeći lijekovi koji sadrže valproat sa sljedećim odobrenim indikacijama:

Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	Djelatne tvari; doza i farmaceutski oblik	Odobrene indikacije
Sanofi Winthrop Industrie (Lokalni predstavnik: Swixx Biopharma d.o.o.)	▼Depakine Chrono	valproatna kiselina i natrijev valproat; 300 mg i 500 mg tablete s prilagođenim oslobađa- njem	- Epilepsija. Generalizirani epileptički napadaji kao što su toničko-klonički napadaji (grand mal), apsans (petit mal), mioklonički napadaji i atonički napadaji. Parcijalni (fokalni) napadaji. - Liječenje maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, kada je liječenje litijem kontraindicirano ili ga bolesnici ne podnose.
Makpharm d.o.o.	▼Convyval	natrijev valproat 300 mg/ml oralna otopina	- Epilepsija. Liječenje primarno generaliziranih, sekundarno generaliziranih i fokalnih epileptičkih napadaja. - Liječenje maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja kada je litij kontraindiciran ili se ne podnosi.
Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A. (Lokalni predstavnik: Ebor Pharma d.o.o.)	▼Dipleksil	heminatrijev valproat; 250 mg i 500 mg želučano- otporne tablete	- Liječenje maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, kada je liječenje litijem kontraindicirano ili ga bolesnici ne podnose.

Ovaj vodič pripremljen je u skladu s programom prevencije trudnoće te ga treba pažljivo pročitati prije propisivanja lijeka koji sadrži valproat djevojčicama (bilo koje dobi), ženama u reproduktivnoj dobi i muškim bolesnicima.

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju

Primjena valproata za vrijeme trudnoće štetna je za nerođeno dijete.

Djeca koja su izložena valproatu u maternici imaju povećani rizik od razvoja:

- kongenitalnih malformacija,
- neurorazvojnih poremećaja.

Postoji potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece rođene od očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća.

Edukacijski materijali za valproat pripremljeni su posebno za zdravstvene radnike te za bolesnice i za muške bolesnike koji se liječe valproatom.

Edukacijski materijali uključuju:

- Ovaj vodič za zdravstvene radnike
- Godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom (samo za bolesnice)
- 2 različita vodiča – Vodič za bolesnice i Vodič za muške bolesnike
- Karticu za bolesnice i bolesnike – dio je pakiranja lijeka

Cilj ovog vodiča za zdravstvene radnike je dati informacije svim zdravstvenim radnicima uključenim u liječenje ovim lijekom o:

- uvjetima propisivanja ovog lijeka u djevojčica, žena u reproduktivnoj dobi i u muških bolesnika,
- teratogenim i neurorazvojnim rizicima povezanim s primjenom valproata tijekom trudnoće,
- potencijalnom riziku od neurorazvojnih poremećaja, povezanom s primjenom valproata u muških bolesnika tijekom 3 mjeseca prije začeća,
- potrebnim postupcima kako bi se smanjio rizik.

Zdravstveni radnici kojima je namijenjen ovaj vodič uključuju:

- ginekologe, pedijatre, psihijatre, neurologe
- liječnike opće prakse i specijaliste obiteljske medicine
- ljekarnike

Roditeljima ili skrbnicima maloljetnih bolesnika i bolesnica, te bolesnika i bolesnica koji nisu u stanju donijeti informiranu odluku osigurajte informacije te se **pobrinite da razumiju njihov sadržaj.**

BILJEŠKE

SADRŽAJ

DJEVOJČICE I ŽENE REPRODUKTIVNE DOBI

- ▶ **1** Što morate znati o uvjetima za propisivanje valproata u žena, djevojčica i adolescentica? 6-8
- ▶ **2** Koja je Vaša uloga ako liječite ili pratite: 9-25
- djevojčice/žene u reproduktivnoj dobi s epilepsijom, ako ste: 10-13
 - Liječnik specijalist 10-11
 - Liječnik opće prakse ili specijalist obiteljske medicine 12-13
 - žene u reproduktivnoj dobi s bipolarnim poremećajem, ako ste: 14-17
 - Liječnik specijalist 14-15
 - Liječnik opće prakse ili specijalist obiteljske medicine 16-17
 - djevojčice/žene u reproduktivnoj dobi, ako ste: 18-21
 - Ginekolog 18-19
 - Ljekarnik 20-21
- ▶ **3** Koji su rizici od uzimanja valprota za vrijeme trudnoće? 22-25
- Kongenitalne malformacije 22-23
 - Neurorazvojni poremećaji 24-25
 - Niska porođajna težina za gestacijsku dob 25

MUŠKI BOLESNICI

- ▶ **1** Što morate znati o riziku za djecu očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća 26
- ▶ **2** Koja je vaša uloga ako liječite ili pratite muške bolesnike s epilepsijom ili bipolarnim poremećajem, ako ste: 27
- Liječnik specijalist i liječnik opće prakse/ specijalist obiteljske medicine 27
 - Ljekarnik 27

1

Što morate znati o uvjetima za propisivanje valproata u žena, djevojčica i adolescentica?

- Liječenje valproatom mora započeti i nadzirati liječnik specijalist iskusan u liječenju epilepsije i bipolarnih poremećaja.
- Ne smije se koristiti u djevojčica, adolescentica i žena u reproduktivnoj dobi osim ako su druge terapijske opcije neučinkovite ili se ne podnose.
- Lijek se mora propisati i izdati u skladu s uvjetima programa prevencije trudnoće za valproat.

Bolesnica ima		
	Epilepsiju	Bipolarni poremećaj
Bolesnica je u reproduktivnoj dobi <i>Epilepsija: od menarhe do menopauze</i> <i>Bipolarni poremećaj: odrasla žena</i>	NE SMIJETE propisati valproat <u>osim</u> ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće	
Bolesnica je trudna	NE SMIJETE propisati valproat <u>osim</u> ako nema drugog odgovarajućeg liječenja	 NE SMIJETE propisati valproat

Pregled uvjeta iz programa prevencije trudnoće (za detalje pročitajte i sažetak opisa svojstava lijeka)

- Ocijenite kod bolesnice vjerojatnost za trudnoću,
- Objasnite rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja,
- Napravite test na trudnoću prije početka liječenja te tijekom liječenja, ako je potrebno,
- Savjetujte bolesnicu tijekom liječenja o potrebi za korištenjem učinkovite kontracepcije,
- Objasnite potrebu za planiranjem trudnoće,
- Objasnite potrebu za hitnim savjetovanjem s liječnikom u slučaju da bolesnica zatrudni,
- Liječnik specijalist treba redovito procjenjivati liječenje, najmanje jednom godišnje,
- Bolesnici uručite primjerak vodiča za bolesnicu,
- Ispunite i potpišite godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom zajedno s bolesnicom kod započinjanja liječenja te na godišnjoj kontroli.

Ovi se uvjeti odnose također i na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako propisivač smatra da postoje pouzdani razlozi koji upućuju na to da nema rizika od trudnoće.

Što morate učiniti ako djevojčicu ili adolescenticu liječite valproatom

- Objasnite njoj ili njenim roditeljima ili skrbnicima (ovisno o njevoj dobi) rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja
- Objasnite njoj ili njenim roditeljima ili skrbnicima važnost da se obrati liječniku specijalistu kad dobije prvu mjesečnicu
- Procijenite potrebu liječenja valproatom barem jednom godišnje te razmotrite mogućnosti drugih liječenja čim dobije prvu mjesečnicu
- Pokušajte ju prebaciti na drugo odgovarajuće liječenje prije odrasle dobi



Koja je Vaša uloga?

Liječnik specijalist – Epilepsija

Liječnik opće prakse ili specijalist
obiteljske medicine – Epilepsija

Liječnik specijalist –
Bipolarni poremećaj

Liječnik opće prakse ili specijalist
obiteljske medicine – Bipolarni poremećaj

Ginekolog

Ljekarnik

LIJEČNICI SPECIJALISTI

koji propisuju valproat djevojčicama i ženama u reproduktivnoj dobi koje boluju od **EPILEPSIJE**

POČETNO propisivanje valproata



Samo ako:

- su druga liječenja neučinkovita ili se ne podnose
- je test na trudnoću negativan (za žene u reproduktivnoj dobi)

OBNOVA preporuke



koje **NE PLANIRAJU** trudnoću

Ponovno procijenite liječenje najmanje jednom godišnje



Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnica razumije:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za djecu koja su bila izložena valproatu u maternici
- II. Obaveznu primjenu učinkovite kontracepcije (po mogućnosti intrauterini uložak ili implantat ili dvije komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako bolesnica ima amenoreju
 - bez prekida tijekom cjelokupnog trajanja liječenja valproatom
 - bez obzira na seksualnu aktivnost
 - prema potrebi ju uputite na savjetovanje o kontracepciji
- III. Potrebu za:
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tijekom liječenja
 - planiranjem trudnoće
 - ponovnom procjenom liječenja epilepsije zajedno s Vama na godišnjoj kontroli



Ispunite i potpišite godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom kod započinjanja liječenja te kod svake godišnje kontrole. Uručite bolesnici vodič za bolesnicu.



Posebno za djevojčice

- I. Objasnite rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja roditeljima ili skrbnicima (i djevojčicama ovisno o njihovoj dobi)
- II. Objasnite roditeljima ili skrbnicima (i djevojčicama ovisno o njihovoj dobi) važnost da se obrate liječniku specijalistu kada djevojčica koja se liječi valproatom dobije prvu mjesečnicu
- III. Ponovno procijenite koje je najbolje vrijeme za savjet o kontracepciji
- IV. Ocijenite potrebu liječenja valproatom barem jednom godišnje
- V. Pokušajte prebaciti djevojčice na drugo odgovarajuće liječenje prije odrasle dobi



Objasnite bolesnici da ako misli da je trudna ili ako zatrudni, **ne smije prestati uzimati valproat te da Vas treba odmah kontaktirati.**

ZA SVE BOLESNICE: ispunite i potpišite **godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom** (u 2 primjerka) na početku liječenja te na godišnjoj kontroli; uručite im **vodič za bolesnicu** te ga zajedno proučite.

liječenja valproatom u žena

koje **PLANIRAJU**
trudnoću

koje su **NEPLANIRANO**
zatrudnile

Kod liječenja epilepsije, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće osim ako nema odgovarajućeg zamjenskog liječenja

Objasnite da se kontracepcija smije prekinuti samo nakon prekida liječenja valproatom

Bolesnica ne smije prekinuti liječenje valproatom te se mora odmah s Vama posavjetovati

I. Informirajte bolesnicu i njenog partnera o rizicima

- za nerođeno dijete izloženo valproatu u maternici
- od neliječanih napadaja tijekom trudnoće

II. Objasnite potrebu za prelaskom na drugo odgovarajuće liječenje ako je prikladno, te da je za to potrebno vrijeme:

- novi lijek se uvodi postupno kao dodatak valproatu
 - u razdoblju do 6 tjedana kako bi se postigla učinkovita doza
- nakon toga treba postupno smanjivati dozu valproata tijekom više tjedana i mjeseci
 - uobičajeno 2 – 3 mjeseca

III. Ako se pojave napadaji za vrijeme smanjivanja doze valproata, održavajte najnižu učinkovitu dozu

Ispunite i potpišite godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom kod započinjanja liječenja te kod svake godišnje kontrole. Uručite bolesnici vodič za bolesnicu.

Ako u iznimnim okolnostima, trudnica mora dobivati valproat za liječenje epilepsije

Valproat bi trebao biti propisan ako je moguće:

- kao monoterapija
- u najnižoj učinkovitoj dozi, s dnevnom dozom podijeljenom u nekoliko malih doza
- u obliku formulacije s produljenim oslobađanjem

Uputite bolesnicu i njenog partnera kod:

- ginekologa
- liječnika specijalista u području teratologije kako bi se započelo odgovarajuće praćanje trudnoće (uključujući prenatalno praćanje kako bi se uočila moguća pojava poremećaja neuralne cijevi ili drugih malformacija)

LIJEČNICI OPĆE PRAKSE ili SPECIJALISTI OBITELJSKE MEDICINE koji vode djevojčice i žene u reproduktivnoj dobi koje boluju od **EPILEPSIJE** i uzimaju **valproat**

Ako bolesnica...

NE PLANIRA
trudnoću

Kod svake posjete...



Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnica razumije:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za djecu koja su bila izložena valproatu u maternici*
- II. Obaveznu primjenu učinkovite kontracepcije (po mogućnosti intrauterini uložak ili implantat ili dvije komplementarne metode uključujući metodu barijere)*
 - čak i ako bolesnica ima amenoreju
 - bez prekida tijekom cjelokupnog trajanja liječenja valproatom
 - bez obzira na seksualnu aktivnost
- III. Potrebu za:*
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tijekom liječenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procjenom** liječenja epilepsije s **liječnikom specijalistom na godišnjoj kontroli**



Uručite bolesnici vodič za bolesnicu



Posebno za djevojčice

- I. Objasnite rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja roditeljima ili skrbnicima (i djevojčicama ovisno o njihovoj dobi)*
- II. Objasnite roditeljima ili skrbnicima (i djevojčicama ovisno o njihovoj dobi) važnost da se obrate liječniku specijalistu kada djevojčica koja se liječi valproatom dobije prvu mjesečnicu kako bi razmotrili zamjensko liječenje*
- III. Procijenite koje je najbolje vrijeme za savjet o kontracepciji*



Objasnite bolesnici da ako misli da je trudna ili ako zatrudni,
**ne smije prestati uzimati valproat te da treba odmah kontaktirati svojeg
liječnika specijalistu.**

ZA SVE BOLESNICE: uručite im **vodič za bolesnicu**
te ga zajedno proučite

Ako bolesnica...

PLANIRA
trudnoću

Ako bolesnica...

NEPLANIRANO
zatrudni

**Kod liječenja epilepsije, valproat je kontraindiciran tijekom
trudnoće osim ako nema odgovarajućeg zamjenskog liječenja**

*Objasnite da se kontracepcija smije
prekinuti samo nakon prekida liječenja
valproatom*

*Bolesnica ne smije prekinuti liječenje
valproatom te se mora odmah
posavjetovati sa svojim liječnikom
specijalistom*



- I. Informirajte bolesnicu i njenog partnera o rizicima
 - za nerođeno dijete izloženo valproatu u maternici
 - od neliječenih napadaja tijekom trudnoće
- II. Uputite bolesnicu da se odmah obrati svojem liječniku specijalistu za prelazak na drugo odgovarajuće liječenje ako je prikladno
- III. Recite bolesnici da nastavi uzimati valproat do datuma posjete svom liječniku specijalistu



Uručite bolesnici vodič za bolesnicu

Uputite bolesnicu i njenog partnera kod:

- ginekologa
- liječnika specijalista u području teratologije za procjenu i daljnje savjetovanje

LIJEČNICI SPECIJALISTI koji propisuju valproat djevojčicama i ženama u reproduktivnoj dobi koje boluju od **BIPOLARNOG POREMEĆAJA**

POČETNO propisivanje valproata



Samo ako:

- su druga liječenja neučinkovita ili se ne podnose
- je test na trudnoću negativan

OBNOVA preporuke



koje **NE PLANIRAJU**
trudnoću

Ponovno procijenite liječenje
najmanje jednom godišnje



Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnica razumije:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za djecu koja su bila izložena u maternici
- II. Obaveznu primjenu **učinkovite kontracepcije** (po mogućnosti intrauterini uložak ili implantat ili dvije komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako bolesnica ima amenoreju
 - bez prekida tijekom cjelokupnog trajanja liječenja valproatom
 - bez obzira na seksualnu aktivnost
 - prema potrebi ju uputite na savjetovanje o kontracepciji
- III. **Potrebu za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tijekom liječenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procjenom** liječenja bipolarnog poremećaja zajedno s Vama na godišnjoj kontroli



Ispunite i potpišite godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom kod započinjanja liječenja te kod svake godišnje kontrole. Uručite bolesnici vodič za bolesnicu



Objasnite bolesnici da ako misli da je trudna ili ako zatrudni, **ne smije prestati uzimati valproat te da Vas treba odmah kontaktirati.**

ZA SVE BOLESNICE: ispunite i potpišite **godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom** (u 2 primjerka) na početku liječenja te na godišnjoj kontroli; uručite im **vodič za bolesnicu** te ga zajedno proučite

liječenja valproatom u žena

koje **PLANIRAJU**
trudnoću

koje **NEPLANIRANO**
zatrudne

Kod liječenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće

Prebacite bolesnicu na drugo odgovarajuće liječenje prije začeća

Bolesnica ne smije prekinuti liječenje valproatom te se mora odmah s Vama posavjetovati

Informirajte bolesnicu i njenog partnera o rizicima

- za nerođeno dijete izloženo valproatu u maternici
- od neliječenog bipolarnog poremećaja tijekom trudnoće

- Objasnite da se kontracepcija smije prekinuti samo nakon prekida liječenja valproatom.

- Liječenje valproatom treba prekinuti postupno tijekom nekoliko tjedana kako bi se smanjio rizik od ranog recidiva.

- Prekinite liječenje valproatom - Prebacite bolesnicu na drugo odgovarajuće liječenje:
Preporučeno je brzo postupno smanjivanje doze dok se uvodi drugo odgovarajuće liječenje

Uputite bolesnicu i njenog partnera kod:

- ginekologa
- liječnika specijalista u području teratologije kako bi se započelo odgovarajuće praćanje trudnoće (uključujući prenatalno praćenje kako bi se uočila moguća pojava poremećaja neuralne cijevi ili drugih malformacija)

Ispunite i potpišite godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom kod započinjanja liječenja te kod svake godišnje kontrole. Uručite bolesnici vodič za bolesnicu.

Koja je Vaša uloga?
Liječnik opće prakse
ili specijalist obiteljske
medicine
– Bipolarni poremećaj

LIJEČNICI OPĆE PRAKSE ili SPECIJALISTI OBITELJSKE MEDICINE koji vode djevojčice i žene u reproduktivnoj dobi koje boluju od **BIPOLARNOG POREMEĆAJA** i liječe se **valproatom**

Ako bolesnica...

NE PLANIRA
trudnoću

Kod svake posjete...



Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnica razumije:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za djecu koja su bila izložena valproatu u maternici*
- II. Obaveznu primjenu učinkovite kontracepcije (po mogućnosti intrauterini uložak ili implantat ili dvije komplementarne metode uključujući metodu barijere)*
 - čak i ako bolesnica ima amenoreju
 - bez prekida tijekom cjelokupnog trajanja liječenja valproatom
 - bez obzira na seksualnu aktivnost
- III. Potrebu za:*
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tijekom liječenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procjenom** liječenja bipolarnog poremećaja s liječnikom specijalistom na godišnjoj kontroli



Uručite bolesnici vodič za bolesnicu



Objasnite bolesnici da ako misli da je trudna ili ako zatrudni,
**ne smije prestati uzimati valproat te da treba odmah kontaktirati
svojeg liječnika specijalistu.**

ZA SVE BOLESNICE: uručite im **vodič za bolesnicu** te ga zajedno proučite

Ako bolesnica...

PLANIRA
trudnoću

Ako bolesnica...

NEPLANIRANO
zatrudni

Kod liječenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće

Objasnite da se kontracepcija smije prekinuti samo nakon prekida liječenja valproatom

Bolesnica ne smije prekinuti liječenje valproatom te se mora odmah posavjetovati sa svojim liječnikom specijalistom

- I. Informirajte bolesnicu i njenog partnera o rizicima**
- za nerođeno dijete izloženo valproatu u maternici
 - od neliječenog bipolarnog poremećaja tijekom trudnoće
- II. Uputite bolesnicu da se obrati svojem liječniku specijalistu**
za prelazak na drugo odgovarajuće liječenje

Uručite bolesnici vodič za bolesnicu

Uputite bolesnicu i njenog partnera kod:

- ginekologa
- liječnika specijalista s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i daljnje savjetovanje

Liječnik opće prakse ili
specijalist obiteljske medicine
– Bipolarni poremećaj

GINEKOLOZI koji vode djevojčice i žene u reproduktivnoj dobi koje se liječe **valproatom**

DJEVOJČICE I ŽENE KOJE NISU TRUDNE,
a liječe se valproatom



Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnica razumije:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za djecu koja su bila izložena valproatu u maternici
- II. Obaveznu primjenu **učinkovite kontracepcije** (po mogućnosti intrauterini uložak ili implantat ili dvije komplementarne metode uključujući metodu barijere)
 - čak i ako bolesnica ima amenoreju
 - bez prekida tijekom cjelokupnog trajanja liječenja valproatom
 - bez obzira na seksualnu aktivnost
- III. **Potrebu za:**
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tijekom liječenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procjenom** liječenja s **liječnikom specijalistom na godišnjoj kontroli**



Uručite bolesnici vodič za bolesnicu



Objasnite bolesnici da ako misli da je trudna ili ako zatrudni,
**ne smije prestati uzimati valproat te da treba odmah kontaktirati svojeg
liječnika specijalistu.**

ZA SVE BOLESNICE: uručite im **vodič za bolesnicu**
te ga zajedno proučite

Kod liječenja epilepsije, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće osim ako nema odgovarajućeg zamjenskog liječenja.

Kod liječenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Kada se žena savjetuje zbog **IZLOŽENOSTI U TRUDNOĆI:**
UPUTITE JU NA SLJEDEĆA 2 SPECIJALISTA



Liječnika specijalista za bolest za koju je propisan valproat za procjenu i savjetovanje o prelasku na drugo liječenje i prekidu liječenja ako je to za bolesnicu prikladno



Liječnika specijalista u području teratologije kako bi se započelo odgovarajuće praćenje trudnoće (uključujući prenatalno praćenje kako bi se uočila moguća pojava poremećaja neuralne cijevi ili drugih malformacija) za procjenu i savjetovanje



Uručite bolesnici vodič za bolesnicu

LJEKARNICI koji savjetuju djevojčice i žene u reproduktivnoj dobi koje se liječe **valproatom**



Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnica razumije:

- I. Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja za djecu koja su bila izložena valproatu u maternici*
- II. Obaveznu primjenu učinkovite kontracepcije (po mogućnosti intrauterini uložak ili implantat ili dvije komplementarne metode uključujući metodu barijere)*
 - čak i ako bolesnica ima amenoreju
 - bez prekida tijekom cjelokupnog trajanja liječenja valproatom
 - bez obzira na seksualnu aktivnost
- III. Potrebu za:*
 - testiranjem na trudnoću kada je to potrebno tijekom liječenja
 - **planiranjem** trudnoće
 - **ponovnom procjenom** liječenja s **liječnikom specijalistom na godišnjoj kontroli**



Objasnite bolesnici da ako misli da je trudna ili ako zatrudni, ne smije prestati uzimati valproat te da treba odmah kontaktirati svojeg liječnika specijalistu.

ZA SVE BOLESNICE: uručite im **Karticu za bolesnice i bolesnike**

Kod liječenja epilepsije, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće osim ako nema odgovarajućeg zamjenskog liječenja.

Kod liječenja bipolarnog poremećaja, valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće.



O edukacijskim materijalima

KARTICA ZA BOLESNICE I BOLESNIKE

- Dio je pakiranja lijeka
- Osigurajte da je uručena bolesnicama
- Prodiskutirajte o kartici svaki put kad izdajete valproat
- Savjetujte bolesnicu da ju nosi uvijek sa sobom

VODIČ ZA BOLESNICU

- Osigurajte da ga je bolesnica dobila

INFORMACIJE DOSTUPNE NA INTERNETSKOJ STRANICI

- Za lijekove Depakine Chrono i Convyval, podsjetite da se informacije mogu naći i na internetskoj stranici skeniranjem QR koda koji se može naći u sklopu svakog pakiranja tih lijekova.

3

Koji su rizici od uzimanja valproata za vrijeme trudnoće?

Primjena valproata tijekom trudnoće štetna je za nerođeno dijete. Djeca izložena valproatu u maternici imaju visok rizik za:

- kongenitalne malformacije,
- neurorazvojne poremećaje.

Rizici su ovisni o dozi. Ne postoji granična doza ispod koje ne postoji rizik. Bilo koja doza valproata tijekom trudnoće može biti štetna za nerođeno dijete. Priroda rizika za djecu izloženu valproatu tijekom trudnoće ista je bez obzira na indikaciju za koju je valproat propisan.

Djeca koja su bila izložena valproatu *in utero* također imaju povećan rizik od niske porođajne težine za gestacijsku dob.

I monoterapija valproatom i politerapija valproatom uz druge antiepileptike, često su povezani s abnormalnim ishodom trudnoće.

1. Kongenitalne malformacije

Oko 11% djece žena koje imaju epilepsiju koje su bile izložene monoterapiji valproatom tijekom trudnoće imalo je velike kongenitalne malformacije.

Ovaj rizik je veći nego u općoj populaciji (oko 2 – 3%).

Dostupni podaci pokazuju povećanu učestalost manjih ili velikih malformacija. Najčešće vrste malformacija uključuju:

- poremećaje neuralne cijevi
- dismorfiju lica
- rascjep usne i nepca
- kraniostenozu
- oštećenja srca, bubrega i urogenitalnog trakta
- oštećenja ekstremiteta (uključujući obostranu aplaziju palčane kosti)
- veći broj anomalija koje zahvaćaju različite tjelesne sustave.

Izlaganje valproatu u maternici također može dovesti do:

- jednostranog ili obostranog oštećenja sluha ili gluhoće, što može biti ireverzibilno
- malformacije oka (uključujući kolobome, mikroftalmos) koje su bile prijavljene zajedno s drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.

Dostupni podaci ne ukazuju da uzimanje nadomjestaka folne kiseline sprječava urođene mane uzrokovane izlaganjem valproatu.

Rizik od kongenitalnih malformacija



3

Koji su rizici od uzimanja valproata za vrijeme trudnoće?

2. Neurorazvojni poremećaji

- ▶ Izloženost valproatu u maternici može imati štetne učinke na mentalni i fizički razvoj izložene djece.
- ▶ Nije poznato točno gestacijsko razdoblje u kojem je taj rizik prisutan te se *ne može isključiti mogućnost rizika tijekom cijele trudnoće.*
- ▶ Do 30 – 40% predškolske djece izložene valproatu u maternici može imati kašnjenja u ranom razvoju, kao što su:
 - kasniji početak govora i hodanja
 - slabije razvijene intelektualne sposobnosti
 - loše jezične vještine (govor i razumijevanje)
 - poteškoće s pamćenjem
- ▶ U djece školske dobi (6 godina) koja su bila izložena valproatu u maternici, izmjereni kvocijent inteligencije bio je u prosjeku 7 – 10 bodova niži nego u djece koja su bila izložena drugim antiepilepticima. Podaci o dugoročnim ishodima su ograničeni.
- ▶ Povećan rizik u djece koja su bila izložena valproatu u maternici u usporedbi s neizloženom populacijom:
 - poremećaj pažnje/hiperaktivnosti: približno 1,5 puta veći rizik,
 - poremećaj iz autističnog spektra: približno 3 puta veći rizik,
 - dječji autizam: približno 5 puta veći rizik.

Povećani rizik u djece izložene valproatu u maternici



3. Niska porođajna težina za gestacijsku dob

► Neka epidemiološka ispitivanja upućuju na veći rizik od niske porođajne težine za gestacijsku dob (niska porođajna težina definirana je kao porođajna težina ispod 10. percentila korigirana za gestacijsku dob, te prema spolu) za djecu izloženu valproatu *in utero*, u usporedbi s djecom koja nisu bila izložena valproatu ili su bila izložena lamotriginu. Niska porođajna težina za gestacijsku dob uočena je u otprilike 11-15% djece izložene valproatu *in utero*, 8-9% djece izložene lamotriginu i 5-10% djece koja nisu bila izložena.

Dostupni podaci u ljudi ne omogućuju donošenje zaključka o mogućem učinku ovisnom o dozi.

1

Što morate znati o riziku za djecu očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje provedeno u 3 europske nordijske zemlje ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece (u dobi od 0 do 11 godina) očeva liječenih lijekovima koji sadrže valproat u monoterapiji tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom očeva liječenih lijekovima koji sadrže lamotrigin ili levetiracetam u monoterapiji.

Usporedba prilagođenog kumulativnog rizika (engl. *adjusted cumulative risk*) od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća naspram djece očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom

Skupina liječena valproatom
u monoterapiji



4,0 – 5,6%

Skupina liječena
lamotriginom ili
levetiracetamom
u monoterapiji



2,3 – 3,2%

Skupni prilagođeni omjer rizika (engl. *pooled adjusted hazard ratio*, HR) za neurorazvojne poremećaje općenito dobiven meta-analizom podataka iznosio je 1,50 (95% CI: 1,09 – 2,07).

Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko kako bi se istražila povezanost sa specifičnim ispitivanim podtipovima neurorazvojnih poremećaja (kompozitni ishod uključivao je poremećaje iz autističnog spektra, intelektualne teškoće, poremećaje komunikacije, poremećaje pažnje/hiperaktivnosti, poremećaje kretanja). Budući da ispitivanje ima ograničenja, uključujući mogući maskirajući utjecaj indikacije (engl. *confounding by indication*) i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina, uzročna povezanost s valproatom smatra se mogućom, ali nije potvrđena.

U navedenom ispitivanju nije procijenjen rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva koji su prekinuli primjenu valproata više od 3 mjeseca prije začeća (odnosno u kojih je bila omogućena nova spermatogeneza bez izlaganja valproatu).

Uočeni potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon izlaganja oca valproatu tijekom 3 mjeseca prije začeća niži je od poznatog rizika od neurorazvojnih poremećaja nakon izlaganja majke valproatu tijekom trudnoće.

2

Koja je vaša uloga ako liječite ili pratite muške bolesnike s epilepsijom ili bipolarnim poremećajem

Preporučuje se da liječenje lijekom koji sadrži valproat započine i nadzire liječnik specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

LIJEČNIK SPECIJALIST I LIJEČNIK OPĆE PRAKSE/ SPECIJALIST OBITELJSKE MEDICINE

Objasnite, podsjetite i osigurajte da bolesnik razumije

- I. Potencijalni rizik od **neurorazvojnih poremećaja u djece očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća.**
- II. U navedenom ispitivanju nije procijenjen rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva koji su prekinuli primjenu valproata više od 3 mjeseca prije začeća.
- III. U svrhu preventivne mjere liječnici trebaju redovito razgovarati s bolesnikom **o potrebi:**
 - razmatranja **učinkovite kontracepcije**, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene lijekova koji sadrže valproat te 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.
 - savjetovanja s liječnikom specijalistom **o alternativnim mogućnostima liječenja** muškog bolesnika koji planira začeti dijete, a prije prekida kontracepcije.
- IV. Muški bolesnici **ne smiju donirati sjeme** tijekom primjene lijekova koji sadrže valproat i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Liječnici koji muškim bolesnicima propisuju lijek koji sadrži valproat trebaju redovito procjenjivati je li valproat i dalje najprikladnija opcija liječenja za bolesnika.

Potrebno je razmotriti te razgovarati s muškim bolesnikom koji planira začeti dijete o odgovarajućim alternativnim mogućnostima liječenja. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti za svakog bolesnika.

Preporučuje se zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja prema potrebi.

Uručite bolesniku vodič za muške bolesnike

LJEKARNIK

- Osigurajte da je bolesnik dobio Vodič za muške bolesnike i Karticu za bolesnice i bolesnike.
- Za lijekove Depakine Chrono i Convyval, podsjetite da se informacije mogu naći i na internetskoj stranici skeniranjem QR koda koji se može naći u sklopu svakog pakiranja tih lijekova.

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>).