ПРИРАЧНИК ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

за ризиците од користење на лекови кои содржат валпроат▼ кај девојки и жени со репродуктивен потенцијал и кај машки пациенти

Овој прирачник претставува едукативен материјал кој е задолжителен како услов за ставање на пазарот на лекови кои содржат валпроат, со цел дополнително да се минимизираат важните избрани ризици.

Нема промотивна содржина.

Информациите наведени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние наведени во Збирниот извештај за особините на лековите што содржат валпроат. За целосни информации, пред употребата на лекот, прочитајте го Збирниот извештај за особините на лекот (достапни на https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/)

▼ Овој лек е под дополнителен мониторинг. Ова овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакани дејства од овој лек. Упатствата за пријава се достапни на http://malmed.gov.mk/.

Овој едукативен материјал може да се најде на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во делот Фармаковигиланца/Управување со ризик.

Валпроат е заедничко име кое се користи за активната супстанција натриум валпроат и валпроична киселина.

SHKUP
СКОПЈЕ

СОДРЖИНА

1 Што треба да знаете за условите за пропишување на валпроат кај жени, девојчиња и адолесцентни пациентки 4-6

2 Која е вашата улога ако лекувате или следите 7-19
- Девојки/Жени со репродуктивен потенцијал со епилепсија, доколку сте:
  - ЛекарСпецијалист 8-9
  - Лекар по општа медицина или специјалист по семејна медицина 10-11
- Жени со репродуктивен потенцијал со биполарно нарушување, доколку сте
  - Лекар специјалист 12-13
  - Лекар по општа медицина или специјалист по семејна медицина 14-15
- Девојки/Жени со репродуктивен потенцијал, доколку сте:
  - Гинеколог 16-17
  - Фармацевт 18-19

3 Кои се ризиците од валпроат ако се употребува во тек на бременост? 20-23
- Вродени малформации
- Невроразвојни нарушувања

МАШКИ ПАЦИЕНТИ

1 Што мора да знаете за потенцијалниот ризик кај деца на татковци третирани со валпроат 3 месеци пред зачнувањето 24

2 Која е вашата улога, ако лекувате или следите машки пациенти со епилепсија или биполарно нарушување доколку сте:
  - Лекар специјалист, лекар по општа медицина или специјалист по семејна медицина 25
  - Фармацевт 25

Овој прирачник е подготвен во согласност со програмата за превенција од бременост и треба внимателно да се прочита пред да се препише лек кој содржи валпроат девојки (од која било возраст), жени со репродуктивен потенцијал и машки пациенти.

Употребата на валпроат за време на бременоста е штетна за нероденото дете. Децата изложени во матката на валпроат имаат поголем ризик за:

- Вродени малформации,
- Невроразвојни нарушувања.

Постои потенцијален ризик од невро-развојни нарушувања кај деца зачнати од мажи третирани со валпроат 3 месеци пред зачнувањето.

Едукативните алатки за валпроат се развиени специјално за здравствени работници, женски и машки пациенти кои се лекуваат со валпроат.

Едукативните материјали вклучуваат:
- Овој прирачник за здравствени работници
- Годишен формулар за утврдување на ризик (само за женски пациенти)
- 2 различни прирачници – Прирачник за пациентки и Прирачник за машки пациенти

Целта на овој прирачник за здравствени работници е да им обезбеди информации на сите здравствени работници вклучени во лекувањето на пациентот за:
- Условите за пропишување кај девојчиња, жени со потенцијал за раѓање и машки пациенти,
- Тератогени и невроразвојни ризици поврзани со употребата на валпроат за време на бременоста,
- Потенцијалниот невро-развоjен ризик, поврзан со употребата на валпроат 3 месеци пред зачнувањето кај машките пациенти,
- Постапките неопходни за минимизирање на ризиците.

Здравствени работници за кои е наменет овој прирачник ги вклучуваат:
- Специјалисти гинеколози, невролози и психијатри
- Лекари по општа медицина и специјалисти по семејна медицина
- Фармацевти

За пациенти кои се малолетни или без капацитет да донесат информирана одлука, информирајте ги нивните родители/правни застапници/ старатели и **бидете сигурни дека тие јасно ги разбираат информациите.**

1 Што мора да знаете за условите за пропишување на валпроат кај жени, девојчиња и адолесцентни пациенти?

- Валпроат мора да биде иницииран и надгледуван од специјалист искусен во третирање на епилепсија или биполарно нарушување.
- Не треба да се користи кај женски деца/адолесценти и жени со потенцијал за раѓање освен ако другите третмани се неефикасни или не се толерираат.
- Треба да се пропише и да се издава според условите на програмата за превенција на бременост на валпроат.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP * СКОПЈЕ

Таа боледува од:

	Епилепсија	Биполарно нарушување
Пациентката е со потенцијал за раѓање **Епилепсија:** **од почеток на менструација до менопауза** **Биполарно:** **возрасни жени**	НЕ СМЕЕТЕ да пропишете валпроат <u>освен</u> ако не се исполнети условите од програмата за превенција од бременост	
Пациентката е бремена	НЕ СМЕЕТЕ да пропишете валпроат <u>освен</u> ако нема соодветна алтернатива за третман	⚠ **НЕ СМЕЕТЕ да пропишете валпроат**

Преглед на условите од Програмата за превенција од бременост (за детали прочитајте го и Збирниот извештај за особините на лекот)

- Проценете ги пациентките за потенцијалот за бременост,
- Објаснете ги ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања,
- Направете тест за бременост пред почетокот и за време на третманот, по потреба,
- Советувајте ја пациентката за потребата од ефикасна контрацепција во текот на целиот третман,
- Објаснете ја потребата од планирање на бременоста,
- Објаснете ја потребата од итна консултација со лекар во случај на бременост,
- Лекар специјалист треба редовно да го проценува третманот, најмалку еднаш годишно,,
- Дајте и на пациентката примерок од прирачникот за пациентки,
- Пополнете и потпишете го годишниот формулар за утврдување на ризик со пациентката на почетокот и во тек на годишниот контролен преглед.

Овие услови се однесуваат и на жени кои моментално не се сексуално активни, освен ако пропишувачот смета дека постојат убедливи причини кои укажуваат на тоа дека не постои ризик од бременост.

Што мора да направите ако лекувате девојче или адолесцентка со валпроат

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ

- Објаснете и неа или на нејзините родители/ старатели (во зависност од возраста) ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања
- Објаснете им неа или на нејзините родители/ старатели колку е важно да се контактира со специјалистот штом ќе ја добие првата менструација
- Повторно проценете ја потребата за терапија со валпроат барем еднаш годишно и разгледајте ги алтернативните опции за третман веднаш штом ќе ја добие првата менструација
- Направете напори да ја префрлите на друг алтернативен третман пред да стане полнолетна.

2 Која е вашата улога?

- Лекар Специјалист - Епилепсија
- Општ лекар или специјалист по семејна медицина - Епилепсија
- Лекар Специјалист – Биполарно нарушување
- Општ лекар или специјалист по семејна медицина – Биполарно
- Гинеколог
- Фармацевт

Која е Вашата улога? Специјалист-Епилепсија

СПЕЦИЈАЛИСТИ кои пропишуваат валпроат на девојки и жени со репродуктивен потенцијал кои страдаат од **ЕПИЛЕПСИЈА**

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: пополнете го и потпишете го **Годишниот формулар за утврдување на ризик** (во 2 примероци) на почетокот и еднаш годишно; обезбедете и разговарајте за **прирачникот за пациентки**

в1, април 2025

ИНИЦИЈАЛНО пропишување на валпроат

Само ако:
- **другите третмани се неефикасни или не се толерираат**
- **тестот за бременост е негативен (за жени со репродуктивен потенцијал)**

ОБНОВА на препораката за пропишување кај жени

НЕ ПЛАНИРА бременост

Повторно проценете го третманот најмалку еднаш годишно

Објаснете, потсетете и уверете се дека пациентката ги разбира

I. **Ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања за деца изложени на валпроат во матката**

II. Задолжителна употреба на **ефикасна контрацепција** (по можност интраутерина направа, или имплант, или 2 комплементарни форми вклучувајќи бариерен метод)
- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
- без оглед на статусот на сексуална активност
- упатете ја на советување за контрацепција по потреба

III. **Потребата за:**
- тестирања за бременост кога е потребно за време на третманот
- **планирање за бременост**
- **повторна годишна проценка** на третманот за епилепсија **заедно со Вас**

Пополнете и потпишете го Годишниот формулар за утврдување на ризикот на почетокот и при секоја годишна посета
Обезбедете го прирачникот за пациентки

Особено за девојки

I. Објаснете им ги ризиците од вродени малформации и невроразвојни нарушувања на родителите/негувателите (и децата во зависност од нивната возраст)

II. Објаснете им на родителите/негувателите (и на децата во зависност од нивната возраст) важноста да се контактира со специјалист откако девојчето кое се лекува со валпроат ќе ја добие првата менструација

III. Оценете го најсоодветното време за давање совет за контрацепција

IV. Проценете ја потребата за терапија со валпроат барем еднаш годишно

V. Направете напори да ги префрлите женските деца на алтернативен третман пред да станат полнолетни

⚠ Објаснете и на пациентката дека ако мисли дека е бремена или забремени, **не треба да престане со валпроатот и веднаш да Ве контактира..**

ПЛАНИРА бременост

НЕПЛАНИРАНА бременост

Кај епилепсија, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста освен ако не постои соодветна алтернатива

Објаснете дека контрацепцијата треба да се прекине само по целосно прекинување на валпроатот

Пациентката не треба да престане со валпроат и итно да се консултира со вас

I. **Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците:**
- за нероденo дете изложено на валпроат во матката
- од нетретирани напади за време на бременоста

II. **Објаснете ја потребата да се префрли на алтернативен третман доколку е соодветно, и дека за тоа е потребно време:**
- Новиот лек постепено се воведува како додаток на валпроатот
  - во период од 6 недели за да се постигне ефективна доза
- потоа постепено повлекувајте го валпроатот во текот на недели и месеци
  - најчесто 2-3 месеци

III. **Ако се појават напади при повлекување на валпроатот, одржувајте ја минималната потребна доза**

Пополнете и потпишете го Годишниот формулар за утврдување на ризикот на почетокот и при секоја годишна посета
Обезбедете го прирачникот за пациенти

⚠ **Ако, во исклучителни околности, бремената жена мора да прими валпроат за епилепсија**

Пожелно е валпроатот да се препише:
- како монотерапија
- со најниска ефективна доза, а дневната доза да се подели во повеќе помали дози
- како формулација со продолжено ослободување

Упатете ја пациентка и нејзиниот партнер кај:
- гинеколог
- специјалист искусен во областа на тератологијата за започнување со соодветно следење на бременоста (вклучувајќи го и пренаталниот мониторинг за откривање на можна појава на дефекти на невралната туба или други малформации)

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА / AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE · SHKUP · СКОПЈЕ

јa е вашата улога?
екар по општа медицина
ли специјалист по
мејна медицина-
пилепсија

ЛЕКАРИ ПО ОПШТА МЕДИЦИНА или СПЕЦИЈАЛИСТИ ПО СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА кои третираат девојки и жени со репродуктивен потенцијал кои страдаат од ЕПИЛЕПСИЈА и земаат валпроат

Ако пациентката...

НЕ ПЛАНИРА
бременост

При секоја посета...

Објаснете/потсетете и уверете се дека пациентот ги разбира

I. Ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања за деца изложени на валпроат во матката

II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (по можност интраутерина направа, или имплант, или 2 комплементарни форми вклучувајќи бариерен метод)
- дури и ако пациентката има аменорея
- без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
- без оглед на статусот на сексуална активност

III. Потребата за:
- тестирања за бременост кога е потребно за време на третманот
- **планирање на бременоста**
- **повторна проценка** на третманот за епилепсија со лекар специјалист на годишната контрола

Обезбедете го прирачникот за пациентки

Особено за девојки

I. Објаснете им ги ризиците од вродени малформации и невроразвојни нарушувања на родителите/негувателите (и децата во зависност од нивната возраст)

II. Објаснете им на родителите/негувателите (и на децата во зависност од нивната возраст) важноста да се контактира со специјалист откако женско дете кое користи валпроат ќе ја добие првата менструација

III. Оценете го најсоодветното време за давање совет за контрацепција

Објаснете и на пациентката дека ако мисли дека е бремена или забремени, **не треба да престане со валпроатот и веднаш да го контактира својот специјалист.**

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE MJETEVE MJEKËSORE
SHKUP * СКОПЈЕ

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: дајте им го прирачникот за пациентки и проучете го заедно

Ако пациентката...	Ако пациентката има...
ПЛАНИРА бременост	**НЕПЛАНИРАНА** бременост

Кај епилепсија, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста, освен ако не постои соодветна алтернатива

Објаснете дека контрацепцијата треба да се прекине само по целосно прекинување на валпроатот	Пациентката не треба да престане со валпроат и итно треба да се консултира со својот специјалист

I. Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците
- за нероденo дете изложено на валпроат во матката
- од нетретирани напади за време на бременоста

II. Веднаш упатете ја пациентката кај нејзиниот специјалист за префрлување на алтернативен третман доколку е соодветно

III. Кажете и на вашата пациентка да продолжи со валпроат до датумот на состанокот со нејзиниот специјалист

Обезбедете го прирачникот за

Упатете ја вашата пациентка и нејзиниот партнер кај:
- гинеколог
- специјалист за тератологија за евалуација и понатамошно советување

СПЕЦИЈАЛИСТИ кои пропишуваат валпроат на девојки и жени со репродуктивен потенцијал кои страдаат од БИПОЛАРНО НАРУШУВАЊЕ

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: пополнете го и потпишете го Годишниот формулар за утврдување на ризик (во 2 примероци) на почетокот и еднаш годишно; обезбедете и разговарајте за прирачникот за пациентки

в1, април 2025

ИНИЦИЈАЛНО пропишување на валпроат

Само ако:
- другите третмани се неефикасни или не се толерираат
- тестот за бремост е негативен

ОБНОВА на препораката за пропишување кај жени

НЕ ПЛАНИРА бременост

Повторно проценете го третманот барем еднаш годишно

Објаснете/потсетете и уверете се дека пациентката ги разбира

I. Ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат во матката

II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (по можност интраутерина направа, или имплант, или 2 комплементарни форми вклучувајќи бариерен метод)
- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
- без оглед на статусот на сексуална активност

III. Потребата за:
- тестирања за бременост кога е потребно за време на третманот
- **планирање на бременоста**
- **повторно оценување** на третманот на биполарното растројство заедно со вас на **годишниот преглед**

Пополнете и потпишете го Годишниот формулар за утврдување на ризикот на почетокот и при секоја годишна посета
Обезбедете го прирачникот за пациентки

Објаснете и на пациентката дека ако мисли дека е бремена или забремени, **не треба да престане со валпроатот и веднаш да Ве контактира.**

ПЛАНИРА бременост | **НЕПЛАНИРАНА бременост**

Кај биполарно растројство, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста

ПЛАНИРА: Префрлете ја пациентката на друг соодветен третман пред зачнувањето

НЕПЛАНИРАНА: Пациентката не треба да го прекине лекувањето со валпроат и треба итно да се консултира со вас

Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците
- за нероденото дете изложено на валпроат во матката
- од нетретирано биполарно нарушување за време на бременоста

- Објаснете дека контрацепцијата треба да се прекине само по целосно прекинување на валпроатот
- Валпроатот треба постепено да се прекинува во текот на неколку недели за да се намали раното повторување на болеста[1]

- **Прекинете го валпроатот**
  - Префрлете ја пациентката на алтернативен третман: **се препорачува брзо постепено намалување на дозата додека се воведува друг алтернативен третман**[2]

Упатете ја Вашата пациентка и нејзиниот партнер на:
- гинеколог
- специјалист искусен во областа на тератологијата за започнување со соодветно следење на бременоста (вклучувајќи го и пренаталниот мониторинг за откривање на можна појава на дефекти на невралната туба или други малформации)

Пополнете и потпишете го Годишниот формулар за утврдување на ризикот на почетокот и при секоја годишна посета
Обезбедете го прирачникот за пациентки

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА · AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE · SHKUP · СКОПЈЕ

Која е Вашата улога?
Лекар по општа медицина или специјалист по семејна медицина – Биполарно нарушување

ЛЕКАРИ ПО ОПШТА МЕДИЦИНА или СПЕЦИЈАЛИСТИ ПО СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА кои третираат жени со репродукривен потенцијал кои страдаат од БИПОЛАРНО НАРУШУВАЊЕ и земаат валпроат

Ако пациентката...

НЕ ПЛАНИРА бременост

При секоја посета...

Објаснете/потсетете и уверете се дека пациентката ги разбира

I. Ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени во матката

II. Задолжителна употреба на **ефикасна контрацепција** (по можност интраутерина направа, или имплант, или 2 комплементарни форми вклучувајќи бариерен метод)
- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
- без оглед на статусот на сексуална активност

III. Потребата за:
- тестирања за бременост кога е потребно за време на третманот
- **планирање на бременост**
- **повторна проценка** на третманот за биполарно нарушување со лекар специјалист на годишната контрола

Обезбедете го прирачникот за пациентки

Објаснете и дека ако мисли дека е бремена или забремени, **не треба да престане со валпроатот и веднаш да го контактира својот специјалист.**

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: дајте им го прирачникот за пациентки и проучете го заедно

в1, април 2025

Ако пациентката...

ПЛАНИРА бременост

Ако пациентката има...

НЕПЛАНИРАНА бременост

Кај биполарно растројство, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста

Објаснете дека контрацепцијата треба да се прекине само по целосно прекинување на валпроатот

Пациентката не треба да престане со валпроат и итно треба да се консултира со својот специјалист

I. Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците
- за неродено дете изложено на валпроат во матката
- од нетретирано биполарно растројство за време на бременост

II. Упатете ја пациентката кај нејзиниот специјалист за префрлање на алтернативен третман

Обезбедете го прирачникот за пациентки

Упатете ја Вашата пациентка и нејзиниот партнер кај:
- **гинеколог**
- **специјалист за тератологија за евалуација и понатамошно советување**

Која е Вашата улога? Гинеколог

ГИНЕКОЛОЗИ, кои третираат девојки и жени со репродуктивен потенцијал кои земаат **валпроат**

ДЕВОЈКИ и **ЖЕНИ КОИ НЕ СЕ БРЕМЕНИ**
а кои се лекуваат со валпроат

Објаснете/потсетете и уверете се дека пациентката ги разбира

I. **Ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени во матката**

II. Задолжителна употреба на **ефикасна контрацепција** (по можност интраутерина направа, или имплант, или 2 комплементарни форми вклучувајќи бариерен метод)
- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
- без оглед на статусот на сексуална активност

III. Потребата за:
- тестирања за бременост кога е потребно за време на третманот
- **планирање на бременоста**
- **повторна проценка** на третманот со лекар специјалист на **годишната контрола**

Обезбедете го прирачникот за пациентки

Објаснете и на пациентката дека ако мисли дека е бремена или забремени, **не треба да престане со валпроатот и веднаш да го контактира својот специјалист.**

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE * SHKUP * СКОПЈЕ

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: обезбедете и разговарајте за прирачникот за пациентки

Кај епилепсија, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста, освен ако не постои соодветна алтернатива.

Кај биполарно нарушување, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста.

Кога жената се консултира за ИЗЛОЖЕНА БРЕМЕНОСТ: УПАТЕТЕ ЈА НА 2 ЛЕКАРИ СПЕЦИЈАЛИСТИ

Специјалист бр.1

Лекар специјалист за болеста за која валпроат е пропишан за евалуација и советување за промена и прекинување доколку е соодветно за неа

Специјалист бр. 2

Лекар специјалист по тератологија да започне соодветно следење на бременоста (вклучувајќи и пренатален мониторинг за откривање на можна појава на дефекти на невралната туба или други малформации) за евалуација и советување

Обезбедете го прирачникот за пациентки

ФАРМАЦЕВТИ кои советуваат девојки и жени со репродуктивен потенцијал кои земаат **валпроат**

Објаснете/потсетете и уверете се дека пациентката ги разбира

I. Ризиците од вродени малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени во матката

II. Задолжителна употреба на **ефикасна контрацепција** (по можност интраутерина направа, или имплант, или 2 комплементарни форми вклучувајќи бариерен метод)
- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
- без оглед на статусот на сексуална активност

III. Потребата за:
- тестирања за бременост кога е потребно за време на третманот
- **планирање на бременоста**
- **повторна проценка** на третманот со лекар специјалист на **годишната контрола**

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE * SHKUP * СКОПЈЕ

⚠ Објаснете и дека ако мисли дека е бремена или забремени, **не треба да престане со валпроатот и веднаш да го контактира својот специјалист.**

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: обезбедете **картичката за пациентки**

Кај епилепсија, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста, освен ако не постои соодветна алтернатива.

Кај биполарно нарушување, валпроатот е контраиндициран за време на бременоста.

За едукативните материјали

КАРТИЧКА ЗА ПАЦИЕНТКИ И ПАЦИЕНТИ
- Е дел од пакувањето на лекот
- Погрижете се да им се обезбеди на пациентите
- Дискутирајте за картичката секој пат кога се издава валпроат
- Советувајте ја пациентката да ја носи секогаш со себе

ПРИРАЧНИК ЗА ПАЦИЕНТКА
- Осигурајте се дека пациентот го примил

3 Кои се ризиците од валпроатот ако се зема за време на бременоста?

Употребата на валпроат за време на бременоста е штетна за нероденото дете. Децата изложени во матката на валпроат имаат висок ризик за развој на:

- Вродени малформации,
- Невроразвојни нарушувања.

Ризиците се поврзани со дозата. Не постои праг на доза под која не постои ризик. Секоја доза на валпроат за време на бременоста може да биде штетна за нероденото дете.

Природата на ризиците за децата изложени на валпроат за време на бременоста е иста без оглед на индикацијата за која е пропишан валпроат.

И монотерапијата со валпроат и политерапијата со валпроат, вклучително и други антиепилептици, често се поврзуваат со абнормални исходи на бременоста.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

1. Вродени малформации

Околу 11% од децата на жени кои имаат епилепсија изложени на монотерапија со валпроат за време на бременоста имале големи вродени малформации.

Овој ризик е поголем отколку кај општата популација (околу 2-3%).

Достапните податоци покажуваат зголемена инциденца на мали или големи малформации. Најчестите типови на малформации вклучуваат:

- Дефекти на невралната туба
- Дисморфизам на лицето
- Расцеп на усна и непце
- Краниостеноза
- Срцеви, бубрежни и урогенитални дефекти
- Дефекти на екстремитетите (вклучувајќи билатерална аплазија на радиусот)
- Повеќекратни аномалии кои вклучуваат различни телесни системи.

In utero изложеноста на валпроат исто така може да резултира со:

- Еднострано или билатерално оштетување на слухот или глувост, кое можеби не е реверзибилно,
- Малформации на очите (вклучувајќи колобоми, микрофталмус) кои се пријавени заедно со други вродени малформации. Овие малформации на очите може да влијаат на видот.

Достапните докази не покажуваат дека суплементацијата со фолна киселина ги спречува вродените дефекти поради изложеноста на валпроат.

Ризик од вродени малформации

3 Кои се ризиците од валпроатот ако се зема за време на бременоста?

2. Невроразвојни нарушувања

▶ Изложеноста на валпроат во матката може да има негативни ефекти врз менталниот и физичкиот развој на изложените деца.

▶ Точниот гестациски период на ризик е неизвесен **и не може да се исклучи можноста за ризик во текот на целата бременост.**

▶ До 30 или 40% од децата од предучилишна возраст изложени во матката може да доживеат доцнење во нивниот ран развој, како што се:

- Подоцнежно прозборување и проодување
- Пониски интелектуални способности
- Слаби јазични вештини (говорење и разбирање)
- Проблеми со меморијата

▶ Кај деца на училишна возраст (6-годишна возраст) со историја на изложеност на валпроат во матката, измерениот коефициент на интелигенција беше во просек 7-10 поени помал отколку кај децата изложени на други антиепилептици[10].

Има ограничени податоци за долгорочните исходи.

▶ Зголемен ризик кај деца со историја на изложеност на валпроат во матката во споредба со неизложената популација:

- Дефицит на внимание/хиперактивност: приближно 1,5 пати,
- Нарушување од аутистичниот спектар: приближно 3 пати,
- Детски аутизам: приближно 5 пати.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • SHKUP • E

Зголемени ризици кај децата изложени на валпроат во матката

Доцнење во раниот развој	**До 30-40%** од предшколските деца
Коефициент на интелигенција	**-7 to -10 поени** Во споредба со децата изложени на други антиепилептични лекови
Дефицит на внимание/хиперактивност	**приближно 1.5 пати поголем ризик** Во споредба со неизложената популација
Нарушување од аутистичниот спектар	**приближно 3 пати поголем ризик** Во споредба со неизложената популација
Детски аутизам	**приближно 5 пати поголем ризик** Во споредба со неизложената популација

бременост

1 Што мора да знаете за ризикот за децата на татковци третирани со валпроат 3 месеци пред зачнувањето

Ретроспективна опсервациска студија во 3 европски нордиски земји сугерира зголемен ризик од невро-развојни нарушувања (НРН) кај деца (од 0 до 11 години) од татковци третирани со валпроат како монотерапија во период од 3 месеци пред зачнувањето во споредба со деца од татковци третирани со ламотригин или леветирацетам како монотерапија.

Споредба на прилагодениот кумулативен ризик (англ. *adjusted cumulative risk*) од НРН кај деца на татковци третирани со валпроат 3 месеци пред зачнувањето наспроти деца на татковци третирани со ламотригин или леветирацетам

Монотерапија со валпроат	4.0%-5.6%
Монотерапија со ламотригин/леветирацетам	2.3%-3.2%

Здружениот прилагоден сооднос на опасност (англ. pooled adjusted hazard ratio, HR) за НРН севкупно добиен од мета-анализата на збирките на податоци беше 1,50 (95% интервал на доверба: 1,09, 2,07).

Студијата не беше доволно голема за да се истражат асоцијациите со специфичните испитувани подтипови на НРН (композитна крајна точка вклучуваше нарушување на спектарот на аутизам, интелектуална попреченост, нарушување на комуникацијата, нарушување на дефицит на внимание/хиперактивност, нарушувања на движењето). Бидејќи испитувањето има ограничувања, вклучително и маскирачкото влијание на индикацијата (engl. confounding by indication) и разликите во времето на следење помеѓу групите на изложување, причинско-последичната поврзаност со валпроатот се смета за можна, но не е потврдена.

Студијата не го процени ризикот од НРН кај деца на татковци кои го прекинале валпроатот повеќе од 3 месеци пред зачнувањето (т.е., дозволувајќи нова сперматогенеза без изложеност на валпроат).

Набљудуваниот потенцијален ризик од НРН по изложување на таткото 3 месеци пред зачнувањето е со помала големина од познатиот ризик за НРН по изложување на мајката за време на бременоста.

2 Која е вашата улога кога лекувате или следите машки пациенти со епилепсија или биполарно нарушување

- **Се препорачува лекувањето со валпроат да се иницира и надгледува од лекар специјалист искусен во третман на епилепсија или биполарно растројство**

ЛЕКАР СПЕЦИЈАЛИСТ и ЛЕКАР ПО ОПШТА МЕДИЦИНА/ СПЕЦИЈАЛИСТ ПО СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА

Објаснете/потсетете и обезбедете познавање на пациентот за:

I. Потенцијалниот ризик од невро-развојни нарушувања кај деца на татковци третирани со валпроат 3 месеци пред зачнувањето.
II. Студијата не го процени ризикот од НРН кај деца на татковци кои го прекинале валпроатот повеќе од 3 месеци пред зачнувањето.
III. Како мерка на претпазливост, редовно разговарајте со пациентот **за потребата:**
- Да се размисли за **ефикасна контрацепција**, вклучително и за женскиот партнер, додека користи валпроат и 3 месеци по прекинот на третманот
- Да се консултираат со специјалист за да **разговараат за алтернативите за лекување**, кога планираат да зачнат дете и пред да ја прекинат контрацепцијата.

IV. Машките пациенти **не треба да донираат сперма** за време на третманот и најмалку 3 месеци по прекинот на третманот.

Лекарите кои пропишуваат лекови кои содржат валпроат на машки пациенти треба редовно да проценуваат дали валпроатот е сè уште најсоодветната опција за третман за пациентот.
Треба да се разгледаат соодветни алтернативни опции за третман и да се разговара со машкиот пациент кој планира да зачне дете. Неопходно е да се проценат индивидуалните околности на секој пациент.
По потреба се препорачува да се побара совет од лекар специјалист со искуство во лекување на епилепсија или биполарно растројство.

Обезбедете го прирачникот за машки пациенти

ФАРМАЦЕВТ

- Осигурете се дека пациентот го добил прирачникот за машки пациенти и картичката за пациенти и пациентки.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА · AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE · SHKUP · СКОПЈЕ

РЕФЕРЕНЦИ

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.

2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017.

3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Cummings *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.

8. Meador K *et al.* Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.

9. Thomas S.V *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.

10. 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.

11. 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.

12. Christensen J *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013; 309(16):1696-1703.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Пријавувањето на несаканите дејства, регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на корista наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж на несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

Несаканите дејства од лекот може да ги пријавите и на носителот на одобрението за ставање на лекот во промет:

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје,
ул. Наум Наумовски Борче бр. 40, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија
Контакт: Весна Симонова
Одговорно лице за фармаковигиланца
телефон 070/230686
е-пошта: safety.macedonia@tevapharm.com

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

NOTES

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ