

ПРИРАЧНИК ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ за ризиците од употреба на лекови кои содржат валпроат▼ кај девојки и жени во репродуктивен период како и кај машки пациенти

Овој Прирачник претставува едукативен материјал кој е задолжителен како услов за ставање во промет на лекови кои содржат валпроат, со цел дополнителна минимизација на важни одбрани ризици.

Без промотивна содржина.

Информациите наведени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние наведени во Збирниот извештај за особините на лековите кои содржат валпроат. За целосни информации пред употреба на лекот прочитајте го Збирниот извештај за особините на лекот (достапен на веб страницата <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/>).

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Ова ќе овозможи брзо откривање на нови безбедносни податоци. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакани дејства од овој лек. За начинот на пријавување на несакани дејства видете подолу.

Овој едукативен материјал можете да го најдете 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 супстанца натриум валпроат и валпроична киселина.



Овој Прирачник е подготвен во согласност со Програмата за превенција на бременост и потребно е внимателно да се прочита пред пропишување на лек кој содржи валпроат на девојки (во било која возраст), жени во репродуктивен период и машки пациенти.

Преглед на важните ризици и препорачани постапки за нивна превенција и/или минимизација

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

- конгенитални малформации,
- невро-развојни нарушувања

Постои потенцијален ризик од развој на невро-развојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето. Едукативните материјали за валпроат се подготвени посебно за здравствени работници и за женски и машки пациенти кои се третирани со валпроат. Тие вклучуваат:

- Прирачник за здравствени работници
- Годишен образец за утврдување на ризикот (само за пациентки)
- 2 различни прирачници (Прирачник за пациентката и Прирачник за машки пациенти)
- Картичка за пациентки и пациенти – дел е од пакувањето на лекот

Целта на овој Прирачник е да обезбеди информации до сите здравствени работници кои се вклучени во лекувањето со овој лек за:

- Условите за пропишување кај девојки, жени во репродуктивен период и машки пациенти,
- Тератогените и невро-развојните ризици поврзани со употребата на валпроат за време на бременоста,
- Потенцијалниот ризик од невро-развојни нарушувања кај машки пациенти кои биле третирани со валпроат 3 месеци пред зачнувањето,
- Постапки кои се потребни за минимизирање на ризиците.

Здравствени работници за кои е наменет овој Прирачник:

- Гинеколози, педијатриски невролози, психијатри, невролози
- Доктори по општа медицина и специјалисти по семејна медицина
- Фармацевти

За пациенти кои се малолетни или кои немаат способност да донесат информирана одлука, обезбедете ги потребните информации до нивните родители/старатели/негуватели и осигурете се дека јасно ги разбираат.

За дополнителни информации пред да пропишете валпроат прочитајте ја најновата верзија на збирниот извештај за особините на лекот (достапен на веб-страницата <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/>).

СОДРЖИНА

ДЕВОЈКИ И ЖЕНИ ВО РЕПРОДУКТИВЕН ПЕРИОД

1	Што треба да знаете во однос на условите за пропишување на валпроат кај жени, девојки, адолесцентки?	4-6
---	--	-----

2	Која е вашата улога при третирање, лекување, грижа?	7-19
	• Девојки/жени во репродуктивен период со епилепсија, доколку сте:	
	Доктор специјалист	8-9
	Доктор по општа медицина или специјалист по семејна медицина	10-11
	• Девојки/жени во репродуктивен период со биполарно нарушување, доколку сте:	
	Доктор специјалист	12-13
	Доктор по општа медицина или специјалист по семејна медицина	14-15
	• Девојки/жени во репродуктивен период, доколку сте:	
	Гинеколог	16-17
	Фармацевт	18-19

Кои се ризиците доколку се зема валпроат за време на бременоста?

3	• Конгенитални малформации • Невро-развојни нарушувања	20-23
---	---	-------

МАШКИ ПАЦИЕНТИ

1	Што треба да знаете за ризикот кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето?	24
---	--	----

2	Која е вашата улога кога лекувате или се грижите за машки пациенти со епилепсија или биполарно нарушување доколку сте:	
	Доктор специјалист	25
	Доктор по општа медицина или специјалист по семејна медицина	25
	Фармацевт	25

1

Што треба да знаете во однос на условите за пропишување на валпроат кај жени, девојки, адолесцентки?

- Терапијата со валпроат мора да ја иницира и надгледува доктор специјалист, искусен во лекувањето на епилепсија и биполарно нарушување.
- Валпроат не треба да се користи кај девојки/адолесцентки и жени во репродуктивен период, освен ако другите терапии се неефикасни или пациентката лошо ги поднесува.
- Валпроат треба да се пропишува и издава според условите на Програмата за превенција на бременост.

Пациентката има	
Епилепсија	Биполарно нарушување
Пациентката е во репродуктивен период Епилепсија: од прв менструален циклус до менопауза Биполарно нарушување: возрасни жени	НЕ смеете да пропишувате валпроат <u>освен</u> ако се исполнети условите на Програмата за превенција на бременост
Пациентката е бремена	НЕ смеете да пропишувате валпроат <u>освен</u> ако не постои друга алтернативна терапија
	НЕ смеете да пропишувате валпроат

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

- Проценка на пациентката за нејзиниот потенцијал за бременост,
- Објаснете ги ризиците за конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања,
- Направете тест за бременост пред почетокот на терапијата, а по потреба и за време на терапијата,
- Советувајте за потребата од ефикасна контрацепција за време на третманот,
- Објаснете ја потребата од планирање на бременоста,
- Објаснете ја потребата итно да се консултира со нејзиниот доктор во случај на бременост,
- Редовна проценка на терапијата (најмалку еднаш годишно) од доктор специјалист,
- На пациентката дајте и го Прирачникот за пациентката,
- Пополнете и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот заедно со пациентката на почеток на терапијата и во тек на контролниот годишен 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 треба да направите доколку третирате девојка/
адолесцентка со валпроат**

- Објаснете и на пациентката или нејзините родители/старатели (во зависност од возраста) за ризиците од конгенитални малформации и ризикот од невро-развојни нарушувања.
- Објаснете на пациентката или на нејзините родители/старатели одважноста за контактирање на докторот специјалист веднаш што ќе го добие првиот менструален циклус.
- Направете проценка за терапијата со валпроат најмалку еднаш годишно и разгледајте ги алтернативните опции веднаш откако пациентката ќе добие прв менструален циклус.
- Проценете ги сите опции за префрлање на алтернативна терапија пред пациентката да стане возрасна.

2

Која е вашата улога?

Доктор специјалист - Епилепсија

Доктор по општа медицина или специјалист по
семејна медицина - Епилепсија

Доктор специјалист - Биполарно нарушување

Доктор по општа медицина или специјалист по
семејна медицина - Биполарно нарушување

Гинеколог

Фармацевт

Која е вашата улога?
Доктор специјалист - Епилепсија

ДОКТОРИ СПЕЦИЈАЛИСТИ кои пропишуваат валпроат на девојки и жени во репродуктивен период за лекување на ЕПИЛЕПСИЈА

ПРВО пропишување на валпроат

Само ако:

- другите терапии се неефикасни, или лошо се поднесуваат
- тестот за бременост е негативен (за жени во репродуктивен период)

ОБНОВА на препораката

НЕ ПЛАНИРА
бременост

Проценка на третманот најмалку еднаш годишно

Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

- Ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат во матката
- Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интра-утерино помагало, или имплант, или две комплементарни форми, меѓу кои и метод со бариера)
 - дури и ако пациентката има аменореа
 - без прекин во текот на целото времетраење на третманот со валпроат
 - без разлика на статусот на сексуална активност
 - доколку е потребно упатете ја на советување за контрацепција
- Потребата за:
 - тестови за бременост кога е потребно за време на третманот
 - планирање на бременоста
 - проценка на третманот за епилепсија заедно со вас еднаш годишно

Пополнете и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот на почетокот и при секој годишен преглед. Предадете го Прирачникот за пациентката.

Особено за девојки

- Објаснете ги ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања на родителите/старателите (и децата во зависност од нивната возраст)
- Објаснете им ја на родителите/старателите (и децата во зависност од нивната возраст) важноста од контактирање на докторот специјалист веднаш откако пациентката ќе добие прв менструален циклус.
- Оценете го најсоодветното време за советување на пациентката за користење на контрацепција
- Повторно проценете ја потребата за терапија со валпроат најмалку еднаш годишно
- Проценете ги сите опции за префрлање на алтернативна терапија кај женските деца пред да станат возрасни

Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако се сомнева дека е бремена или ако забремени.

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: пополнете го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот (во две копии) на почетокот и еднаш годишно; предадете го и дискутирајте за Прирачникот за пациентката

за лекување со валпроат кај жени

кои ПЛАНИРААТ
бременост

кои НЕПЛАНИРАНО
забремениле

При епилепсија, валпроат е контраиндициран за време на бременост освен ако нема друга соодветна алтернативна терапија

Објаснете дека контрацепцијата треба да биде прекината само по целосен прекин на валпроат

Пациентката не треба да прекине со валпроат и итно да ве консултира

- Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците на:
 - нероденото дете изложено на валпроат во матката
 - нетретирани напади за време на бременоста
- Објаснете ја потребата за префрлање на алтернативна терапија ако е соодветно, и дека за тоа е потребно време:
 - новата терапија постепено се воведува како додаток на валпроат - во период до 6 недели да се воспостави ефикасната доза
 - потоа постепено повлекување на валпроат во текот на повеќе недели и месеци
 - вообичаено 2-3 месеци
- Доколку се појави напад за време на повлекувањето на валпроат одржувајте ја минималната потребна доза

Пополнете и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот на почетокот и при секој годишен преглед. Предадете го Прирачникот за пациентката.

Доколку, во исклучителни околности, бремената жена мора да прими валпроат за епилепсија

Пожелно е валпроат да биде пропишан:

- како монотерапија
- при најниска ефикасна доза, со дневна доза поделена на неколку мали дози
- како формулација со продолжено ослободување

Упатете ја пациентката и нејзиниот партнер:

- на гинеколог
- искусен доктор специјалист во областа на тератологија, за да започне соодветно мониторирање на бременоста (вклучувајќи пренатално мониторирање за детекција на можни дефекти на невронската туба или други малформации)

Која е вашата улога? Доктор по општа медицина и специјалист по семејна медицина- Епилепсија

ДОКТОРИ ПО ОПШТА МЕДИЦИНА И СПЕЦИЈАЛИСТИ ПО СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА кои третираат девојки и жени во репродуктивен период со ЕПИЛЕПСИЈА и земаат валпроат

Доколку пациентката...

НЕ ПЛАНИРА бременост

При секој преглед

Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

Ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изродени на валпроат во матката

II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интра-утерино помагало, или имплант, или две комплементарни форми, меѓу кои и метод со бариера)

Дуркој ако пациентката има аменореа без прекин за време на целиот третман со валпроат без раздвојување на сексуалната активност

III. Потребата за:

тестови за бременост кога е потребно за време на третманот
планирање на бременоста
проценка на третманот за епилепсија со нејзиниот доктор специјалист еднаш годишно

Предадете го Прирачникот за пациентката

Особено за девојки

I. Објаснете ги ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања на родителите/старателите (и децата во зависност од нивната возраст)

II. Објаснете им на родителите/старателите (децата во зависност од нивната возраст) за важноста од контактирање на докторот специјалист веднаш штом пациентката која зема валпроат го добие првиот циклус за да се разгледа алтернативна терапија

III. Оценете го најсоодветното време за давање совет за контрацепција

Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако се сомнева дека е бремена или ако забремени.

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: предадете го и дискутирајте за Прирачникот за пациентката

Доколку пациентката ...

ПЛАНИРА бременост

Доколку пациентката...

НЕПЛАНИРАНО забремени

При епилепсија, валпроат е контраиндициран за време на бременост освен ако не постои соодветна алтернатива

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

Пациентката не смее да прекине со валпроат и треба итно да се консултира со нејзиниот доктор специјалист

I. Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците на:

- нероденото дете изложено на валпроат во матката
- нетретирани напади за време на бременоста

II. Веднаш упатете ја пациентката кај нејзиниот доктор специјалист за префрлање на алтернативна терапија доколку е соодветно.

III. Кажете и на вашата пациентка да продолжи со валпроат до датумот на преглед кај докторот специјалист.

Предадете го Прирачникот за пациентката

Упатете ја пациентката и нејзиниот партнер на:

- гинеколог
- доктор специјалист по тератологија за евалуација и понатамошно советување

Која е вашата улога?
Доктор специјалист -
Биполарно нарушување

ДОКТОРИ СПЕЦИЈАЛИСТИ кои го пропишуваат валпроат кај жени во репродуктивен период со БИПОЛАРНО НАРУШУВАЊЕ

ПРВО пропишување на валпроат

Само доколку:

- Другите терапии се неефикасни, или лошо се поднесуваат
- Тестот за бременост е негативен

ОБНОВА на препораката

НЕ ПЛАНИРА
бременост

Проценка на терапијата
најмалку еднаш годишно

Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

- Ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат во матката
- Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интра-утерино помагало или имплант, или две комплементарни форми меѓу кои метод на бариера)

- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин за време на целото времетраење на третманот со валпроат
- разлика на статусот на сексуалната активност
- доколку е потребно упатете ја на советување за контрацепција
- на потребата за:
- тестови за бременост кога е потребно за време на третманот
- планирање на бременоста
- проценка на третманот за биполарно нарушување заедно со вас еднаш годишно

Пополнете го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот на почетокот и при секој годишен преглед. Предадете го Прирачникот за пациентката.



Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако се сомнева дека е бремена или ако забремени.

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: Пополнете и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот (во две копии) на почетокот и еднаш годишно; предадете го и дискутирајте за Прирачникот за пациентката

за лекување со валпроат кај жени

ПЛАНИРА
бременост

НЕПЛАНИРАНА
бременост

Кај биполарно нарушување, валпроат е контраиндициран за време на бременост

Префрлете ја на алтернативна
терапија пред зачнувањето

Пациентката не треба да прекине со земањето
на валпроат и треба итно да ве консултира

Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер во врска со ризиците

- на нероденото дете изложено на валпроат во матката
- нетретирано биполарно нарушување за време на бременоста

- Објаснете дека контрацепцијата треба да се прекине само по комплетен прекин на терапијата со валпроат.

- Валпроат треба постепено да се прекинува во текот на неколку недели за да се намали раното повторување¹

Прекинете со валпроат

- Префрлете ја пациентката на алтернативна терапија: се препорачува брзо истовремено постепено намалување и воведување додека се воспоставува алтернативна терапија²

Упатете ја вашата пациентка и нејзиниот партнер на:

- гинеколог
- доктор специјалист искусен во областа на тератологија, да се започне со соодветно мониторирање на бременоста (вклучувајќи пренатално мониторирање да се детектира можната појава на дефекти на невронската туба или други малформации)

Пополнете и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот на почетокот и при секој годишен преглед. Предадете го Прирачникот за пациентката.

ДОКТОРИ ПО ОПШТА МЕДИЦИНА И СПЕЦИЈАЛИСТИ ПО СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА кои третираат жени во репродуктивен период со БИПОЛАРНО НАРУШУВАЊЕ кои земаат валпроат



Доколку пациентката ...

НЕ ПЛАНИРА бременост

При секој преглед...

Објаснете ја важноста и потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

- I. Ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај децата изложени на валпроат во матката
- II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интра-утерино помагало или имплант, или две комплементарни форми меѓу кои и метод на бариера)
 - Дури и ако пациентката има аменореа
 - без прекин за време на целото времетраење на третманот со валпроат
 - без разлика на сексуалната активност
- III. Потребата за :
 - тестови за бременост кога е потребно за време на третманот
 - планирање на бременоста
 - проценка на третманот за биполарно нарушување од страна на нејзиниот доктор специјалист еднаш годишно

Предадете го Прирачникот за пациентката



Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако се сомнева дека е бремена или ако забремени.

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: предадете го и дискутирајте за Прирачникот за пациентката

Доколку пациентката ...

ПЛАНИРА бременост

Доколку пациентката ...

НЕПЛАНИРАНО забремени

Кај биполарни нарушувања, валпроат е контраиндициран за време на бременост

Објаснете дека контрацепцијата треба да биде прекината само по целосен прекин на валпроат

Пациентката не треба да прекине со валпроат и треба веднаш да се консултира со нејзиниот доктор специјалист

Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците:

- на нероденото дете изложено на валпроат во матката
 - нетретирано биполарно нарушување за време на бременост
- II. Упатете ја пациентката кај нејзиниот доктор специјалист да се префрли на алтернативна терапија

Предадете го Прирачникот за пациентката

Упатете ја пациентката и нејзиниот партнер на :

- гинеколог
- доктор специјалист во областа на тератологија за евалуација и понатамошно советување

Која е вашата улога?
Гинеколог

ГИНЕКОЛОЗИ

кои третираат девојки и жени во репродуктивен период кои земаат валпроат

ДЕВОЈКИ и ЖЕНИ КОИ НЕ СЕ БРЕМЕНИ
а земаат валпроат

Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

- I. Ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат во матката
II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интра-утерино помагало или имплант, или две комплементарни форми меѓу кои и метод со бариера).
- дури и ако пациентката има аменореа
 - без прекин за време на целиот третман со валпроат
 - без разлика на сексуалната активност

- Потребата за:
- тестови за бременост кога е потребно за време на третманот
 - планирање на бременоста
 - проценка на третманот од страна на докторот специјалист еднаш годишно

Предадете го Прирачникот за пациентката

Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако се сомнева дека е бремена или ако забремени.

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: предадете го и дискутирајте за Прирачникот за пациентката

При епилепсија, валпроат е контраиндициран за време на бременост освен ако не постои соодветна алтернатива.

При биполарно нарушување, валпроат е контраиндициран за време на бременост

Кога жената се консултира за ИЗЛОЖУВАЊЕ ПРИ
БРЕМНОСТ: УПАТЕТЕ ЈА НА 2 ДОКТОРИ СПЕЦИЈАЛИСТИ

Специјалист бр.1

Доктор специјалист за болеста за која е пропишан за евалуација и советување за промена и прекин на терапијата доколку е соодветно

Специјалист бр.2

Доктор специјалист во областа на тератологија за да започне соодветно следење на бременоста (вклучувајќи пренатално мониторирање за да се открие можна појава на дефекти на невронската туба и други малформации) за евалуација и советување.

Предадете го Прирачникот за пациентката

Која е вашата улога?
Фармацевт

ФАРМАЦЕВТИ кои советуваат девојки и жени во репродуктивен период кои земаат **валпроат**



Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

Ризиците од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат во матката

II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интра-утерино помагало или имплант, или две комплементарни форми меѓу кои и метод на бариера)

- дури и ако пациентката има аменореа
- без прекин за време на целиот третман со валпроат
- без разлика на сексуалната активност

III. Потребата за:

- тестови за бременост кога е потребно за време на третманот
- планирање на бременоста
- проценка на третманот од докторот специјалист еднаш годишно



Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако се сомнева дека е бремена или ако забремени.

ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: предадете ја Картичката за пациентки и пациенти

При епилепсија, валпроат е контраиндициран за време на бременост освен ако не постои соодветна алтернатива.

При биполарно нарушување, валпроат е контраиндициран за време на бременост



За едукативните материјали

КАРТИЧКА ЗА ПАЦИЕНТКИ И ПАЦИЕНТИ

- Дел е од пакувањето на лекот
- Осигурајте се дека пациентката ја добила Картичката
- Секогаш кога е издаден валпроат, дискутирајте ја содржината на Картичката

- Советувајте ја пациентката да ја чува Картичката

ПРИРАЧНИК ЗА ПАЦИЕНТКАТА

Осигурајте се дека пациентката го добила Прирачникот за пациентката

3

Кои се ризиците од земање на валпроат за време на бременоста?

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

- Конгенитални малформации,
- Невро-развојни нарушувања

Ризиците се дозно-зависни. Не постои праг на доза под кој не постои ризик. Секоја доза на валпроат во 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 разлика на индикацијата за која валпроат е пропишан.

И монотерапијата на валпроат и политерапијата со валпроат која вклучува други антиепилептици, се фреквентно поврзани со абнормален исход на бременост.

Изложеноста на валпроат во матката може да резултира со :

- Еднострано или двострано нарушување на слухот или глувост, кое може да биде реверзибилно⁴
- Малформации на очите (вклучувајќи колобоми, микрофталмос) кои се пријавени заедно со други конгенитални малформации. Овие малформации на очите може да влијаат на видот.

Достапните докази не покажуваат дека фолатот како додаток ги превенира вродените дефекти од изложеноста на валпроат⁵

I. Конгенитални малформации

Околу 11%³ од децата на жени кои имаат епилеписија изложени на валпроат како монотерапија за време на бременоста имале големи конгенитални малформации. Ризикот е поголем отколку кај општата популација (околу 2-3%). Достапните податоци покажуваат на зголемена инциденца на мали и големи малформации. Најчестите типови на малформации вклучуваат:

- Дефекти на невронската туба
- Дисморфизам на лицето
- Расцеп на усна и непце
- Краниостеноза
- Срцеви, бубрежни и урогенитални дефекти
- Дефекти на екстремитетите (вклучително билатерална аплазија на радиусот)
- Поголем број на аномалии кои вклучуваат различни системи

Ризик од конгенитални малформации



3

Кои се ризиците од земање на валпроат за време на бременоста?

2. Невро-развојни нарушувања

► Изложениоста на валпроат во матката може да има несакани дејства врз менталниот и физичкиот развој на изложените деца.

► Точниот гестационски период на ризик е неизвесен и не може да се исклучи ризикот за ризик во текот на целата бременост.

► До 30 или 40% од децата од предшколска возраст изложени на валпроат во матката може да имаат доцнење во нивниот ран развој како: ⁶⁻⁹

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

► Кај деца на училишна возраст (6 годишна возраст) кои биле изложени на валпроат во матката, измерениот коефициент на интелигенција бил во просек 7-10 поени понизок од децата изложени на други антиепилептици.¹⁰

Постојат ограничени податоци на долгорочните исходи.

► Зголемен ризик кај деца кои биле изложени на валпроат во матката споредбено со неизложена популација:

- Нарушување на внимание /хиперактивност¹¹ приближно 1.5-пати,
- Нарушување од аутистичен спектар¹²: приближно 3-пати,
- Детски аутизам¹²: приближно 5-пати.

Зголемени ризици кај деца кои биле изложени на валпроат во матката

Задоцнување во раниот развој



До 30-40% деца од предшколска возраст

Коефициент на интелигенција



-7 to -10 поени споредбено со деца изложени на други антиепилептици

Нарушување на внимание / хиперактивност



приближно x 1.5

споредбено со неизложена популација

Нарушување од аутистичен спектар



приближно x 3

споредбено со неизложена популација

Детски аутизам



приближно x 5

споредбено со неизложена популација

1

Што треба да знаете за ризикот кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето?

Ретроспективно опсервациско испитување во 3 европски нордиски држави покажало дека постои зголемен ризик од развој на невро-развојни нарушувања кај деца (на возраст од 0 до 11 години) чии татковци биле третирани со валпроат како монотерапија во текот на 3 месеци пред зачнувањето во споредба со оние чии татковци биле третирани со ламотригин и леветирацетам како монотерапија.

Споредба на прилагодениот кумулативен ризик на невро-развојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето наспроти деца чии татковци биле третирани со ламотригин или леветирацетам

Валпроат
монотерапија

4.0%-5.6%

Ламотригин/Леветирацетам
монотерапија

2.3%-3.2%

Здружениот позитивен сооднос на опасност за развој на невро-развојни нарушувања од добиените податоци од мета-анализата е 1.50 (95% интервал на доверба: 1.09- 2.07). Студијата не била доволно голема за да се истражат групите со специфични испитувани подтипови на невро-развојни нарушувања (компазитната крајна точка вклучува нарушување од аутистичен спектар, интелектуална попреченост, нарушување во комуникацијата, недостаток на внимание/хиперактивност, нарушувања на движењето). Поради ограничувањата на студијата, вклучително и потенцијалното мешање со индикации како и разликите во времето на следење помеѓу групите на изложеност, каузалната поврзаност со валпроат е можна, но не се смета дека е потврдена.

Студијата не го проценила ризикот од невро-развојни нарушувања кај деца чии татковци ја прекинале терапијата со валпроат повеќе од 3 месеци пред зачнувањето (т.е., дозволувајќи нова сперматогенеза без изложеност на валпроат).

Набљудуваниот потенцијален ризик од невро-развојни нарушувања по изложување на татковците во текот на 3 месеци пред зачнувањето е со помала вредност во однос на познатиот ризик за невро-развојни нарушувања по изложување на мајката за време на бременоста.

2

Која е вашата улога кога лекувате или се грижите за машки пациенти со епилепсија или биполарно нарушување

Терапијата со валпроат мора да ја иницира и надгледува доктор специјалист, искусен во лекувањето на епилепсија или биполарно нарушување.

ДОКТОР СПЕЦИЈАЛИСТ И ДОКТОР ПО ОПШТА МЕДИЦИНА/СПЕЦИЈАЛИСТ ПО СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА

Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентот ги разбрал:

- I. Потенцијалниот ризик од невро-развојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во текот на 3 месеци пред зачнувањето.
- II. Студијата не го проценува ризикот од невро-развојни нарушувања кај деца чии татковци кои прекинале со терапија со валпроат повеќе од 3 месеци пред зачнувањето.
- III. Како мерка за претпазливост редовно дискутирајте со пациентот за потребата:
 - за задолжителна ефикасна контрацепција, вклучувајќи ја и партнерката, за време на користењето на валпроат и 3 месеци по прекин на третманот.
 - Упатете го пациентот кај неговиот доктор специјалист за префрлање на алтернативна терапија доколку планира да зачне дете и пред да ја прекине контрацепцијата.
- IV. Машките пациенти не треба да донираат сперма за време на третманот и најмалку 3 месеци по прекиноот на третманот.

Машките пациенти третирани со валпроат треба редовно да одат на преглед кај нивниот пропишувач за да се оцени дали валпроат останува најсоодветна терапија за пациентот.

За машките пациенти кои планираат да зачат дете, треба да се разгледаат сите соодветни алтернативи за третман и да се дискутира со машките пациенти. Во секој случај треба да се проценат индивидуалните околности.

Се препорачува да се побара совет од доктор специјалист со искуство во лекување на епилепсија или биполарно нарушување.

Предадете го Прирачникот за машки пациенти

ФАРМАЦЕВТ

- Осигурајте се дека пациентот го добил Прирачникот за машки пациенти и Картичката за пациентки и пациенти

РЕФЕРЕНЦИ

1. Mulh 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 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, Dalgaard 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.

ЗАБЕЛЕШКИ



ЗАБЕЛЕШКИ



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 користа наспроти ризикот од употребата на лекот.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите и 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Дополнително несаканите дејства од лекот можете да ги пријавите и до носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија: Амикус Фарма д.о.о.е.л, бул. Партизански Одреди бр. 62 ламела Ц, мезанин бр. 3, влез 1, 1000 Скопје, Северна Македонија, телефон: 02 3286 400, е-пошта: medinfo.northmacedonia@swixxbiopharma.com, одговорно лице за фармаковигиланца: Ксенија Мицкова Димитрова, телефон:

070 276 973, е-пошта: ksenija.mickova-dimitrova@swixxbiopharma.com.

Со пријавување на несаканите дејства можете да помогнете во обезбедувањето на повеќе информации за безбедноста на овој лек.

