

ПРИРАЧНИК ЗА
ВАЛПРОАТ

ПРИРАЧНИК ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ
КОИ ТРЕТИРААТ ДЕВОЈКИ И
ЖЕНИ ВО РЕПРОДУКТИВЕН
период со валпроат*

Прирачник за употреба
на валпроат во
согласност со програмата
за превенција на
бременост

**ВНИМАТЕЛНО ПРОЧИТАТЕ ГО ОВОЈ ПРИРАЧНИК ПРЕД ДА ИМ
ПРОПИШЕТЕ ВАЛПРОАТ НА ДЕВОЈКИ (НА БИЛО КОЈА ВОЗРАСТ)
И ЖЕНИ ВО РЕПРОДУКТИВЕН ПЕРИОД**

За дополнителни информации Ве молиме прочитајте го Збирниот извештај за
особините на лекот достапен на <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/>.

* Валпроат е генерички термин кој вклучува валпроична киселина, валпроат натриум, валпроат
полунатриум, валпроат магнезиум и валпромид



СОДРЖИНА

Цел на Прирачникот за здравствени работници за
ДЕВОЈКИ И ЖЕНИ ВО РЕПРОДУКТИВЕН ПЕРИОД

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

2 Која е вашата улога, при третирање, лекување и грижа на..... 7-19

- Девојки/жени во репродуктивен период со епилепсија, доколку сте:

Доктор специјалист..... 8-9

Доктор по општа медицина..... 10-11

- Жени во репродуктивен период со биполарно нарушување, доколку сте:

Доктор специјалист 12-13

Доктор по општа медицина 14-15

- Жени во репродуктивен период со биполарно нарушување, доколку сте:

Гинеколог..... 16-17

Фармацевт 18-19

3 Кои се ризиците доколку се зема валпроат за време на бременоста? 20-23

○ Конгенитални малформации

○ Невролошко-развојни нарушувања



Цел на Прирачникот за здравствените работници

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

- конгенитални малформации,
- невролошко-развојни нарушувања

Видете го дел 3 за повеќе информации.

Едукативните материјали за валпроат се подготвени посебно за здравствените работници и посебно за пациентките (девојки и жени во репродуктивен период) кои се третирани со валпроат.

Овие материјали вклучуваат:

- Прирачник за здравствените работници
- Годишен образец за утврдување на ризикот (девојки/жени во репродуктивен период)
- Прирачник за пациентката (девојки/жени во репродуктивен период)
- Картичка за пациентката (девојки/жени во репродуктивен период)

Целта на овој Прирачник е да обезбеди информации до сите здравствени работници поврзани со:

- Условите за пропишување кај девојки и жени во репродуктивен период,
- Тератогените и невролошко-развојните ризици поврзани со употребата на валпроат за време на бременоста,
- Неопходни дејства за минимизирање на ризиците.

Здравствени работници кои се целна група за овој Прирачник:

- Доктори специјалисти
- Доктори по општа медицина
- Гинеколози
- Фармацевти

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

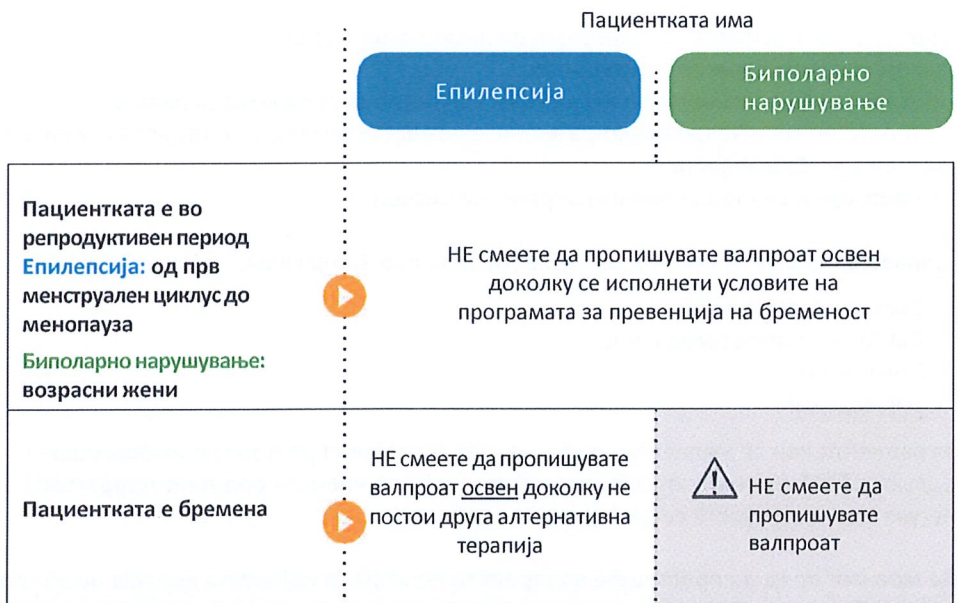
Ве молиме пред да пропишете валпроат прочитајте ја најновата верзија на Збирниот извештај за особините на лекот достапен на <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>.



1

Што треба да знаете/направите во врска со 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.



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

- Проценка на пациентките за нивниот потенцијал за бременост,
- Објаснете ги ризиците за конгенитални малформации и невролошко-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,
- Дадете го Прирачникот за пациентката,
- Пополнете го Годишниот образец за утврдување на ризикот заедно со пациентката на почеток на терапијата и во тек на годишниот преглед.

Овие услови се однесуваат и на жени кои моментално не се сексуално активни, освен доколку 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 невролошко-развојни нарушувања.
- Објаснете и на пациентката или на нејзините родители/старатели од важноста за контактирање на докторот специјалист веднаш штом 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.





Која е вашата улога?

Доктор специјалист - Епилепсија

Доктор по општа медицина - Епилепсија

Доктор специјалист -
Биполарно нарушување

Доктор по општа 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 доколку

- 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:

- I. Ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат in utero
- 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 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
- III. 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 го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот на почетокот и при секој годишен преглед
Предадете го Прирачникот за пациентката

Особено за девојки

- I. Објаснете ги ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања на родителите/старателите (и децата во зависност од нивната возраст)
- II. 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.
- III. Оценете го најсоодветното време за советување на пациентката за користење на контрацепција
- IV. Повторно проценете ја потребата за терапија со валпроат најмалку еднаш годишно
- V. 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 планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.



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

пропишување кај жени

кои **ПЛАНИРААТ**
бременост

кои **НЕПЛАНИРАНО**
забремениле

При епилепсија, валпроат е контраиндициран за време на бременост освен доколку нема друга соодветна алтернатива

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

- I. Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер за ризиците на:
 - нероденото дете изложено на валпроат in utero
 - нетретираны напади за време на бременоста
- II. Објаснете ја потребата за префрлање на алтернативна терапија доколку е соодветно, и дека за тоа е потребно време:
 - новата терапија постепено се воведува како додаток на валпроат
 - до 6 недели да се воспостави ефикасната доза
 - потоа постепено повлекување на валпроат во текот на неделите и месеците
 - најчесто 2-3 месеци
- III. Доколку се појави напад за време на повлекувањето на валпроат одржете ја минималната потребна доза

Пополнете го 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

Валпроат пожелно е 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 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
- Епилепсија

ДОКТОРИ ПО ОПШТА 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:

- I. Ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат in utero
- 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 за епилепсија со нејзиниот доктор специјалист еднаш годишно

Предадете го Прирачникот за пациентката

Особено за девојки

- I. Објаснете ги ризиците од конгенитални малформации и невролошко-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 планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.



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

Доктор по општа
медицина - Епилепсија

Доколку пациентката ...

ПЛАНИРА
бременост

Доколку пациентката...

НЕПЛАНИРАНО
забремени

При епилепсија, валпроат е контраиндициран за време на бременост освен доколку 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 во врска со ризиците

- на нероденото дете изложено на валпроат in utero
- на нетретираны 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:

I. Ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат in utero

II. 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
- без разлика на статусот на сексуалната активност
- доколку е потребно упатете ја на советување за контрацепција

III. 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



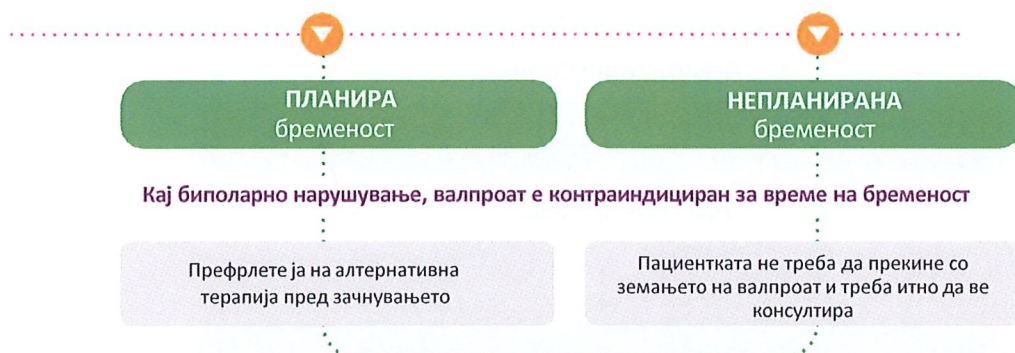
Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.

12



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**

пропишување кај жени



Доктор специјалист
-Биполарно нарушување

▶ Информирајте ја пациентката и нејзиниот партнер во врска со ризиците

- не нероденото дете изложено на валпроат in utero
- 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 да се намали раното повторување¹

- Прекинете со валпроат
- Префрлете ја на алтернативна терапија: се препорачува брзо истовремено постепено намалување и воведување додека се воспоставува алтернатива²

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



Која е вашата улога?
Доктори по општа медицина
- Биполарно нарушување

ДОКТОРИ ПО ОПШТА МЕДИЦИНА кои третираат жени во репродуктивен период кај БИПОЛАРНО НАРУШУВАЊЕ кои земаат валпроат

Доколку пациентката...

НЕ ПЛАНИРА бременост

При секој преглед...



Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

- I. Ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кај децата изложени на валпроат *in utero*
- II. Задолжителна употреба на ефикасна контрацепција (препорачливо интраутерино помагало или имплант, или два 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 потечно за време на третманот
 - планирање на бременоста
 - проценка на третманот за биполарно нарушување 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 планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.



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



Доктор по општа медицина - биполарно нарушување



Која е вашата улога?
Гинеколог

ГИНЕКОЛОЗИ

кои третираат девојки и жени во репродуктивен период кои земаат валпроат

ДЕВОЈКИ и ЖЕНИ КОИ НЕ СЕ
БРЕМЕНИ кои земаат валпроат

▶ Објаснете/потсетете и осигурајте се дека пациентката ги разбрала:

I. Ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кај деца изложени in utero

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

III. 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 планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.



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

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

При биполарно нарушување, валпроат е контраиндициран за време на бременост

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



Специјалист бр.1

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



Специјалист бр.2

Еден 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

Гинеколог

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:

I. Ризиците од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кај деца изложени на валпроат in utero

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 планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.



ЗА СИТЕ ПАЦИЕНТКИ: предадете ја Картичката за пациентката

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

При биполарно нарушување, валпроат е контраиндициран за време на бременост



За едукативните материјали

КАРТИЧКА ЗА ПАЦИЕНТКАТА

- 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

Фармацевт



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 *in utero* на валпроат имаат висок ризик за :

- Конгенитални малформации,
- Невролошко-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 разликна 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.

I. Конгенитални малформации

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

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



In utero изложеноста на валпроат 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

Ризик од конгенитални малформации



Ризици во бременоста

3

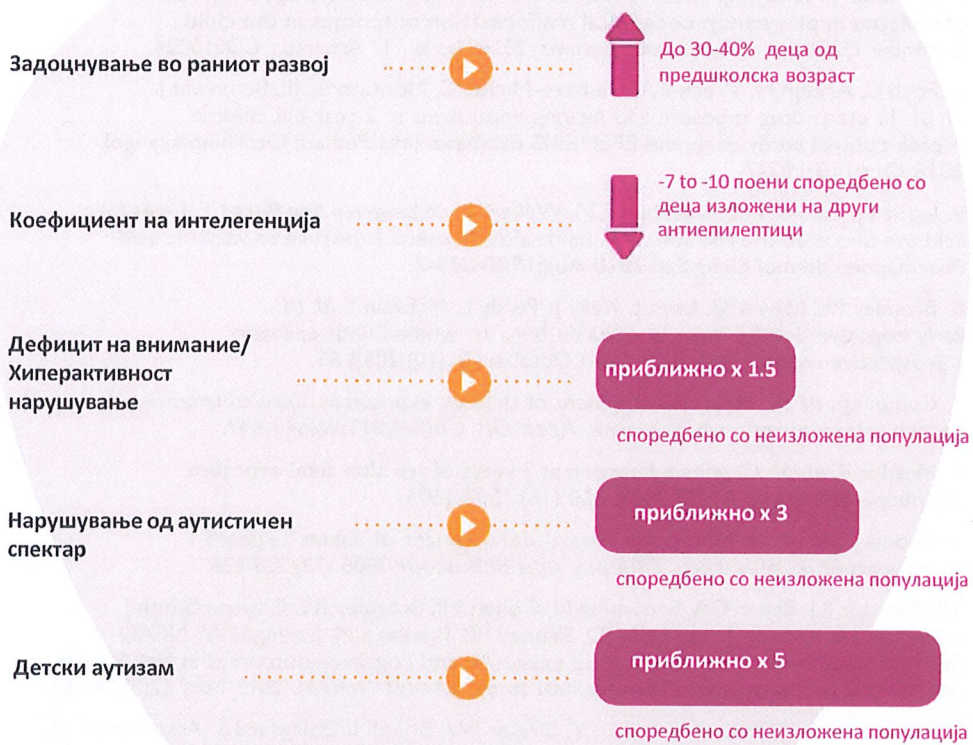
Кои се ризиците од земање на валпроат за време на бременоста?

2. Невролошко-развојни нарушувања

- ▶ Изложеноста на валпроат in utero може да има несакани дејства 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 предшколска возраст изложени in utero 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) со историја на изложеност in utero, измерениот коефициент на интелигенција бил во просек 7-10 поени понизок од децата изложени на други антиепилептици¹⁰.
Постојат ограничени податоци на догорочните исходи.
- ▶ Зголемен ризик кај деца со историја на изложеност на валпроат in utero споредбено со неизложена популација:
 - Дефицит на внимание /хиперактивност нарушување¹¹ приближно 1.5-пати,
 - Нарушување од аутистичен спектар¹²: приближно 3-пати,
 - Детски аутизам ¹²: приближно 5-пати.



Зголемени ризици кај деца кои биле изложени на валпроат in utero



Ризици во бременоста

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, Hounscome 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.



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/> или 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.

ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНФОРМАЦИИ

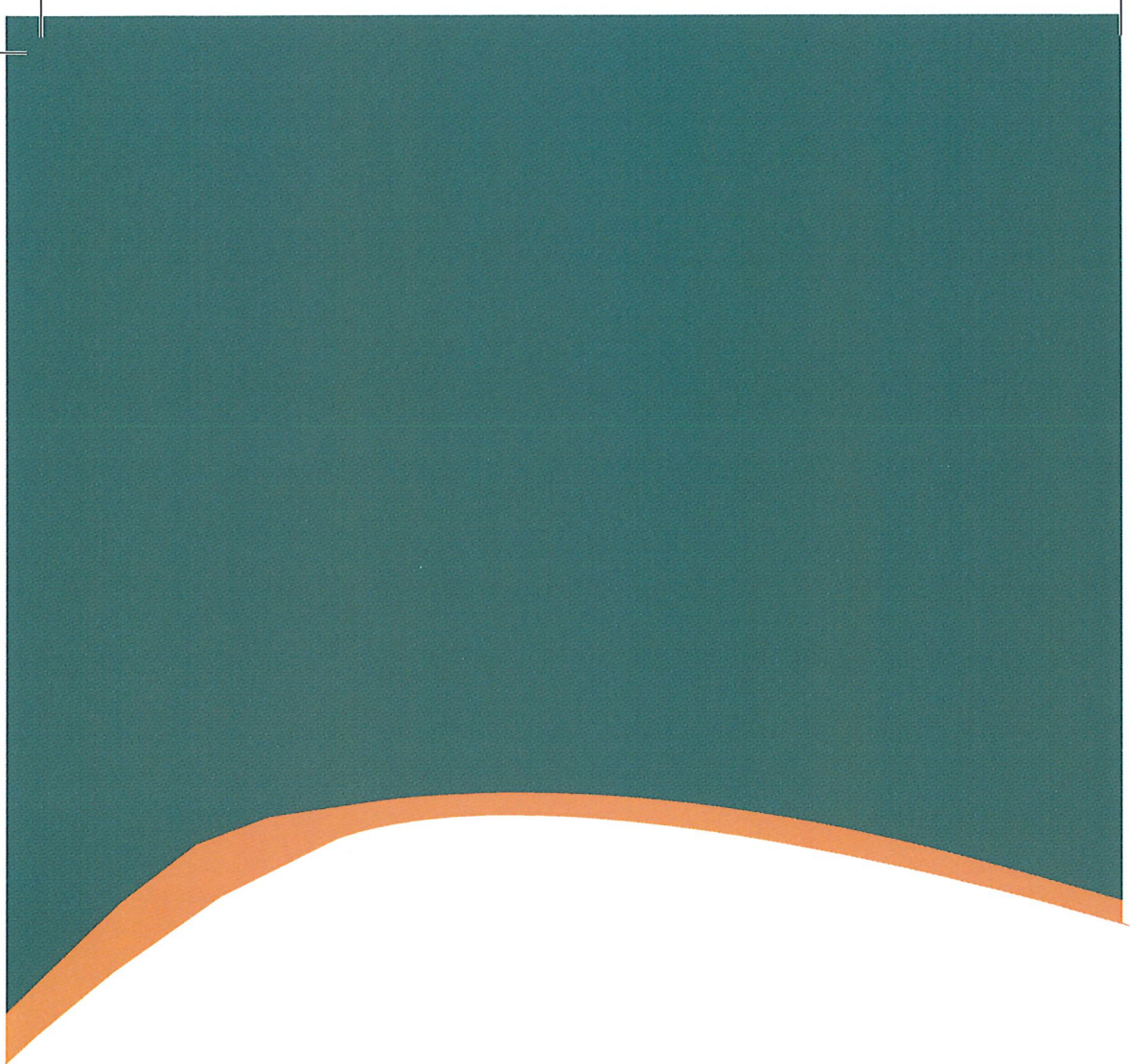
За повеќе информации можете да го контактирате носителот на одобрението за ставање на лек во промет на телефон: 02 3286 400 или е-пошта: medinfo.northmacedonia@swixxbiopharma.com.



ЗАБЕЛЕШКИ

Area with horizontal dotted lines for notes.





Верзија 4.0, Јули 2024

