

26.12.2014.

## PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### Lekovi koji sadrže valproat: rizik od abnormalnih ishoda trudnoće (Eftil®, Valproix®)

Poštovani,

Kompanije Hemofarm ad i PharmaSwiss d.o.o., u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), žele da Vas obaveste o važnim informacijama i pojačanim upozorenjima koja se odnose na bezbednost primene lekova koji sadrže valproat (odnosi se na natrijum-valproat, valproinsku kiselinu, fiksnu kombinaciju natrijum-valproat/valproinska kiselina, valpromid), do kojih smo došli nakon završetka procene dostupnih podataka u Evropi.

#### Sažetak

- **Kod dece izložene *in utero* valproatima postoji izražen rizik od ozbiljnih poremećaja u razvoju (i do 30-40% slučajeva) i/ili kongenitalnih malformacija (kod oko 10% slučajeva).**
- **Valproat se ne sme propisivati deci i adolescentima ženskog pola, ženama u reproduktivnom periodu ili trudnicama, osim ako su druge terapije neefikasne ili ih pacijentkinje ne podnose.**
- **Lečenje valproatom mora da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.**
- **Potrebno je pažljivo proceniti odnos koristi i rizika od lečenja valproatom, kako prilikom prvog propisivanja, tako i kod rutinskih kontrola tokom lečenja, kada devojčica uđe u pubertet, ako pacijentkinja planira trudnoću ili zatrudni.**
- **Morate da vodite računa da je svaka pacijentkinja informisana i da razume:**
  - **rizike povezane sa upotrebom valproata u trudnoći**
  - **potrebu za primenom efikasne kontracepcije**
  - **potrebu za redovnim kontrolama tokom lečenja**
  - **potrebu da se hitno obrati za savet lekara ukoliko planira trudnoću ili zatrudni.**

#### Dodatne informacije o bezbednosti i preporuke

##### Rizik za ishod trudnoće

Primena valproata je povezana sa dozno zavisnim rizikom za ishod trudnoće, bilo da se uzima kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Podaci ukazuju da kada se valproat koristi u terapiji epilepsije u kombinaciji sa drugim lekovima, rizik od abnormalnih ishoda trudnoće je veći nego kad se valproat koristi kao monoterapija.

- Rizik od kongenitalnih malformacija iznosi oko 10%, dok su ispitivanja na predškolskoj deci koja su bila *in utero* izložena valproatu pokazala da njih 30-40% ima probleme u razvoju kao što su odložen početak govora i/ili hodanja, smanjene intelektualne sposobnosti, teškoće sa izražavanjem i pamćenjem.<sup>1,2,3,4,5</sup>
- U studiji kod dece od 6 godina koja su bila izložena *in utero* valproatu, koeficijent inteligencije (IQ) bio je u proseku za 7 - 10 bodova niži nego kod dece koja su bila izložena drugim antiepilepticima.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

<sup>2</sup> Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

<sup>3</sup> Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

<sup>4</sup> Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

<sup>5</sup> Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

<sup>6</sup> 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;12(3):244-52.

- Dostupni podaci ukazuju da deca izložena valproatu *in utero* imaju povećani rizik od razvoja poremećaja povezanih sa autizmom (oko tri puta veći rizik) i dečijeg autizma (oko pet puta veći rizik) u poređenju sa ispitivanom opštom populacijom.
- Ograničeni podaci ukazuju da deca izložena valproatu *in utero* mogu biti sklonija razvoju simptoma hiperkinetskog sindroma sa poremećajem pažnje (eng. *ADHD - attention deficit/hyperactivity disorder*).<sup>7,8,9</sup>

S obzirom na navedene rizike, valproat ne sme da se koristi za lečenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako je to neophodno, tj. ako su druge terapije neefikasne ili ih pacijentkinje ne podnose.

Potrebno je pažljivo proceniti odnos koristi i rizika od lečenja valproatom, kako prilikom prvog propisivanja, tako i kod rutinskih kontrola tokom lečenja, kada devojčica uđe u pubertet, ako pacijentkinja planira trudnoću ili zatrudni.

Ukoliko se odlučite da propišete valproat ženi u reproduktivnom periodu, pacijentkinja mora da koristi efikasnu kontracepciju tokom lečenja i da bude u potpunosti informisana o rizicima za nerođeno dete u slučaju da zatrudni za vreme lečenja valproatom.

#### Lečenje tokom trudnoće

Ukoliko žena koja uzima valproat za terapiju epilepsije ili bipolarnog poremećaja planira trudnoću ili zatrudni, potrebno je razmotriti zamenu terapije.

Ukoliko se lečenje valproatom nastavi tokom trudnoće:

- treba koristiti najmanju efikasnu dozu, a dnevnu dozu treba podeliti u nekoliko manjih doza koje se uzimaju tokom dana. Primena formulacije s produženim oslobađanjem može imati prednost nad drugim formulacijama;
- treba započeti odgovarajuće prenatalno praćenje kako bi se pratio razvoj ploda, uključujući moguću pojavu defekta neuralne cevi i drugih malformacija;
- primena suplemenata folne kiseline pre trudnoće može da smanji rizik od razvoja defekta neuralne cevi, koji je zajednički za sve trudnoće. Međutim, raspoloživi podaci ne ukazuju da sprečava nastanak urođenih defekata ili anomalija usled izloženosti valproatu.

Sažetak karakteristika leka (SmPC) i Uputstvo za lek (PIL) biće blagovremeno revidirani kako bi se uključile navedene informacije i upozorenja.

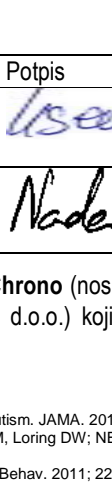
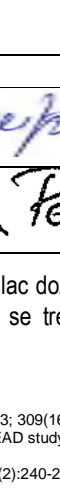
#### **Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek, prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu** ALIMS-a, popunjavanjem **obrasca** za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)). Obrazac možete poslati poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)). Ovaj lek se nalazi pod dodatnim praćenjem.

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek možete da prijavite i nosiocima dozvola za ove lekove u Srbiji koristeći kontakt podatke date u donjoj tabeli.

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa valproatom prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.** U pripremi su edukativni materijali koji će Vam naknadno biti dostavljeni.

Zahvaljujemo Vam na saradnji.

Lekovi	Nosilac dozvole	Odgovorno lice za farmakovigilancu i kontakt podaci	Potpis
<b>Eftil®</b>	Hemofarm ad	Ksenija Letić; e-mail: <a href="mailto:ksenija.letic@hemofarm.com">ksenija.letic@hemofarm.com</a> tel: 011/381-1351 mob: 065/3582-116 fax: 011/381-1290	
<b>Valproix®</b>	PharmaSwiss d.o.o.	Nada Petković; e-mail: <a href="mailto:nada.petkovic@valeant.com">nada.petkovic@valeant.com</a> tel: 011/2050-923 mob: 063/478-731 fax: 011/2050-930	

Napomena: U Srbiji su registrovani i sledeći lekovi koji sadrže valproat **Depakine®** i **Depakine®Chrono** (nosilac dozvole Sanofi-aventis Srbija d.o.o.) i **Natrijum valproat + valproinska kiselina-Teva** (nosilac dozvole Teva Serbia d.o.o.) koji se trenutno ne nalaze u prometu.

<sup>7</sup> Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

<sup>8</sup> Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):308-15.

<sup>9</sup> Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246