

MOLIMO VAS DA PROČITATE

Važne informacije za bezbednost pacijenata

Novembar 2018.

VALPROAT ▼ (Eftil, Valproix): Nova ograničenja u primeni

Uvođenje PROGRAMA PREVENCIJE TRUDNOĆE

Poštovani farmaceuti,

Nosioci dozvola za lekove koji sadrže valproat (Eftil, Valproix) u Republici Srbiji, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), žele da obaveste farmaceute koji su uključeni u izdavanje valproata o **novim važnim kontraindikacijama, pojačanim upozorenjima i merama za prevenciju izloženosti valproatu tokom trudnoće.**

Sažetak

- Valproat ne sme da se primenjuje kod devojaka i žena u reproduktivnom periodu, osim ako drugi oblici lečenja nisu efikasni ili se ne podnose.
- Deca izložena valproatu *in utero* pod povećanim su rizikom od ozbiljnih poremećaja u razvoju (30-40% slučajeva) i urođenih malformacija (u oko 10% slučajeva).
- U trudnoći i kod žena u reproduktivnom periodu primenjuju se nove kontraindikacije:
 - Kod epilepsije
 - valproat je kontraindikovan u trudnoći, osim ako nema odgovarajućeg alternativnog lečenja.
 - valproat je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (opisani u nastavku).
 - Kod bipolarnog poremećaja
 - valproat je kontraindikovan u trudnoći.
 - valproat je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (opisani u nastavku).
- Kod žena u reproduktivnom periodu koje trenutno primenjuju valproat može da bude potrebna ponovna procena terapije kako bi se osiguralo da su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (opisani u nastavku).

Ključni elementi PROGRAMA PREVENCIJE TRUDNOĆE:

Lekar specijalista (propisivač terapije) mora da obezbedi:

- da se potencijal za trudnoću procenjuje kod svih pacijentkinja.
- da se individualne okolnosti procenjuju u svakom pojedinačnom slučaju, da se pacijentkinja uključi u diskusiju, da se obezbedi njeno angažovanje, da se razgovara o opcijama lečenja i obezbedi da pacijentkinja dobro razume rizike i potrebne mere neophodne za smanjenje rizika.
- da je pacijentkinja **razumela i prihvatila rizike** od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući veličinu ovih rizika za decu izloženu valproatu *in utero*.
- da pacijentkinja razume potrebu podvrgavanja **testu na trudnoću pre početka lečenja** i, po potrebi, tokom lečenja.
- da se pacijentkinja savetovala o kontracepciji i da je sposobna da ispuni **potrebu za korišćenjem efikasne kontracepcije** bez prekida tokom celog trajanja lečenja valproatom.
- da pacijentkinja razume **potrebu za redovnom (najmanje jednom godišnje) procenom lečenja od strane lekara specijaliste** sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnih poremećaja.
- da pacijentkinja **razume potrebu za savetovanjem sa svojim lekarom specijalistom što pre kada bude planirala trudnoću**, a pre prekida kontracepcije, kako bi se osiguralo pravovremeno savetovanje i prelazak na alternativno lečenje pre začeca.
- da pacijentkinja razume **potrebu za hitnim savetovanjem sa svojim lekarom u slučaju trudnoće**.
- da je pacijentkinja **dobila i razumela Vodič za pacijentkinje**.
- da se pacijentkinja izjasnila da je razumela rizike i potrebne mere opreza povezane sa primenom valproata i da je potpisala **Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata** (koji se čuva u njenom zdravstvenom kartonu).

Ovi uslovi takođe se odnose na žene koje nisu seksualno aktivne osim ako lekar specijalista smatra da postoje veoma čvrsti razlozi koji ukazuju na to da nema rizika od trudnoće.

Sažetak karakteristika leka (SmPC) i Uputstvo za lek (PIL) za valproat, odnosno za lekove Eftil i Valproix, ažurirani su u skladu sa gore navedenim.

Detaljnija uputstva o sledećim temama data su u **Prilogu** ovog pisma:

- a. primena valproata kod devojčica,
- b. potreba za isključivanjem trudnoće pre uvođenja valproata,
- c. korišćenje efikasne kontracepcije,
- d. godišnja procena lečenja od strane lekara specijaliste,
- e. korišćenje Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata (pri uvođenju lečenja i tokom procene lečenja, najmanje jednom godišnje),
- f. šta učiniti sa lečenjem valproatom u vreme kada se planira trudnoća i tokom trudnoće,
- g. specifični postupci koji se preduzimaju od strane farmaceuta, kao što je uručivanje Kartice za pacijentkinje.

Edukativni materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i pacijentkinjama u izbegavanju izloženosti valproatu tokom trudnoće, pripremljen je **novi** edukativni materijal sa informacijama o rizicima od valproata i uslovima za njegovu primenu. Edukativni materijal uključuje:

- **Karticu za pacijentkinje** – koju treba dati svakoj pacijentkinji kada joj se izdaje valproat (Eftil, Valproix) u apoteci
- **Vodič za pacijentkinje**
- **Vodič za zdravstvene radnike**
- **Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata** – za specijaliste, prilikom prvog uključivanja u terapiju i svake godišnje procene terapije valproatom. Specijalista (propisivač terapije) treba da dokumentuje da je pacijentkinja razumela rizike prilikom svake godišnje posete. Godišnji obrazac treba da potpišu i pacijentkinja i lekar specijalista i treba da se čuva u zdravstvenom kartonu pacijentkinje.
- **Poster podsetnik za farmaceute**

Kopije materijala u papiru možete da poručite (besplatno) i dobijete kontaktirajući kompanije (nosiocce dozvola za lekove koji sadrže valproat u Srbiji):

Sanofi-Aventis (lek Eftil)
Pharmacovigilance.Serbia@sanofi.com
tel: 011 44 22 900

PharmaSwiss (lek Valproix)
pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com
011 20 50 933

Molimo FARMACEUTE da preduzmu sledeće VAŽNE KORAKE prilikom izdavanja valproata pacijentkinjama:

1. **Uručite *Karticu za pacijentkinje*** svaki put kada izdajete valproat (Eftil, Valproix) i uverite se da pacijentkinja razume njen sadržaj.
2. Proverite da li je njen lekar sa njom razgovarao o rizicima izloženosti *in utero* valproatu, podsetite je na rizike od urođenih mana i poremećaja u razvoju od upotrebe valproata u trudnoći i naglasite potrebu za **korišćenjem efikasne kontracepcije**. Ukoliko Vam pacijentkinja u reproduktivnom periodu izjavi da ne koristi efikasnu kontracepciju, uputite je da razgovara sa svojim lekarom opšte prakse.
3. Podsetite pacijentkinju o **potrebi pregleda kod lekara specijaliste najmanje jednom godišnje**.
4. Savetujte pacijentkinju **da ne prekida lečenje valproatom** i da se **odmah obrati svom lekaru specijalisti u slučaju da planira trudnoću ili sumnja da je trudna**.
5. **Proverite da li je pacijentkinja dobila *Vodič za pacijentkinje*** i ukoliko nije uputite je da se obrati svom lekaru specijalisti.
6. **Izdajte lek valproat (Eftil, Valproix) pacijentkinji u ORIGINALNOM FABRIČKOM PAKOVANJU** sa tekstom i slikom upozorenja na kutiji.
7. **Molimo Vas da prosledite ove važne informacije svim zaposlenim farmaceutima u Vašoj ustanovi i obezbedite da sve pojedinačne apoteke gde se izdaje valproat imaju Poster podsetnik za farmaceute i Kartice za pacijentkinje za uručivanje pri svakom izdavanju leka pacijentkinji** (ove materijale možete besplatno da poručite od kompanija - nosilaca dozvola za lekove Eftil i Valproix navedenih u ovom pismu).

Dodatne informacije

U 2014. godini pojačana su upozorenja i ograničenja primene valproata kod žena i devojaka, kako bi se smanjio rizik od malformacija i problema u razvoju kod beba izloženih *in utero* valproatu tokom trudnoće. Stručnjaci za bezbednost Evropske agencije za lekove (EMA) u okviru Komiteta za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC), procenili su uticaj ovih mera nakon zabrinutosti da one nisu dovoljno delotvorne u povećanju svesti i smanjenju primene valproata tokom trudnoće. PRAC je utvrdio da su razlozi za postojanje ove zabrinutosti osnovani, te je stoga uveo nove mere.

Rizik od abnormalnih ishoda trudnoće

Valproat je povezan s rizikom od abnormalnih ishoda trudnoće koji zavisi od doze, bilo da se primenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim lekovima. Podaci ukazuju da kada se valproat primenjuje sa drugim lekovima u terapiji epilepsije, rizik od abnormalnih ishoda trudnoće je veći nego kada se valproat primenjuje samostalno:

- Rizik od urođenih malformacija kod dece izložene valproatu *in utero* je oko 10%, dok ispitivanja kod predškolske dece koja su bila izložena valproatu *in utero* pokazuju da u do 30-40% slučajeva, rani razvoj (govor i hodanje) je odložen i prisutne su niske intelektualne sposobnosti, slabe jezičke veštine i problemi sa pamćenjem.^{1, 2, 3, 4}
- Koeficijent inteligencije (IQ) izmeren u ispitivanju dece od 6 godina koja su bila *in utero* izložena valproatu, bio je prosečno 7-10 bodova niži nego kod dece izložene drugim antiepilepticima.⁵
- Dostupni podaci pokazuju da su deca izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom od spektra autističnih poremećaja (oko tri puta više) i autizma u detinjstvu (oko pet puta više) u poređenju s opštom populacijom u studiji.
- Ograničeni podaci sugerišu da deca prethodno izložena valproatu *in utero* mogu da budu sklonija za razvoj simptoma poremećaja hiperaktivnosti sa deficitom pažnje (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD*).^{6, 7, 8}

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Valproati (lekovi Eftil i Valproix) su lekovi pod dodatnim praćenjem (▼).

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek nakon njegovog stavljanja na tržište je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka.

Mole se svi zdravstveni radnici da prijave bilo koju sumnju na neželjene reakcije.

Svaku sumnju na neželjene reakcije na bilo koji lek prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem *on-line* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet stranice ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina:
 - poštom: Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 - telefaksom: 011 39 51 130
 - elektronskom poštom: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lekove koji sadrže valproat (lekovi Eftil i Valproix) možete da prijavite i nosiocima dozvole za ove lekove u Republici Srbiji, koristeći sledeće podatke:

Naziv leka	Nosilac dozvole za lek	Odgovorno lice za farmakovigilancu i kontakt podaci
Eftil® ▼	Sanofi-Aventis d.o.o. Beograd, Španskih boraca 3/VI, 11 070 Beograd	Semir Attar e-mail: info.serbia@sanofi.com Pharmacovigilance.Serbia@sanofi.com telefon: 011 44 22 900 fax: 011 44 22 924
Valproix® ▼	PharmaSwiss d.o.o. Beograd, Batajnički drum 5A, Beograd	Nataša Trajčeski e-mail: pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com telefon: 011 20 50 933 fax: 011 20 50 930

Kopije (papirne ili elektronske) celokupnog edukativnog materijala za program prevencije trudnoće pri primeni valproata koji je namenjen zdravstvenim radnicima (Vodič za zdravstvene radnike, Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata, Poster podsetnik za farmaceute) ili pacijentkinjama (Vodič za pacijentkinje, Karticu za pacijentkinje) uvek možete da poručite i dobijete (besplatno) od kompanija Sanofi-Aventis i PharmaSwiss koristeći njihove kontakt podatke gore navedene u ovom pismu.

Takođe, kompletan **edukativni materijal** možete naći u elektronskom obliku i na internet stranicama Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS): www.alims.gov.rs

Dalje informacije o programu prevencije trudnoće pri primeni valproata možete da pronađete u **Prilogu ovog pisma** i **Sažetku karakteristika leka** Eftil ili Valproix (koje takođe možete da dobijete na zahtev od navedenih kompanija ili da ih pronađete na internet stranama ALIMS-a).

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ili potrebe za dodatnim informacijama molimo Vas da se obratite kompanijama Sanofi-Aventis i PharmaSwiss.

Molimo Vas da ove važne informacije prenesete svim zaposlenim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u lečenje pacijentkinja valproatom u Vašoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam na saradnji u ispunjavanju ovih mera koje će obezbediti odgovarajuću primenu valproata kod pacijentkinja i smanjiti ove značajne rizike.

S poštovanjem,



Semir Attar

Odgovorno lice za farmakovigilancu
Sanofi-Aventis d.o.o. Beograd



Nataša Trajčeski

Odgovorno lice za farmakovigilancu
PharmaSwiss d.o.o Beograd

Prilog

Detaljnije pojedinosti PROGRAMA PREVENCIJE TRUDNOĆE

Sledeće informacije treba pročitati zajedno s uslovima programa prevencije trudnoće koji je opisan u pismu iznad.

a. Devojčice

- Valproat se ne sme propisivati devojčicama, osim ako nema odgovarajućeg alternativnog lečenja.
- Lekari specijalisti (propisivači terapije) moraju da budu sigurni da roditelji / negovatelji devojčice razumeju potrebu da se obrate lekaru specijalisti kada devojčica koja primenjuje valproat dobije prvu menstruaciju.
- Lekar specijalista (propisivač terapije) mora da bude siguran da roditelji / negovatelji devojčice koja je dobila prvu menstruaciju raspolažu sveuobuhvatnim informacijama o rizicima od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja uključujući značaj tih rizika za decu izloženu valproatu *in utero*.
- Kod pacijentkinja koje su dobile prvu menstruaciju, lekar specijalista (propisivač terapije) mora jednom godišnje da preispita potrebu za lečenjem valproatom i razmotriti mogućnosti alternativnog lečenja. Ako je lečenje jedino moguće valproatom, treba razgovarati o potrebi za korišćenjem efikasne kontracepcije i svim ostalim uslovima programa prevencije trudnoće. Lekar specijalista (propisivač terapije) treba da uloži napor da devojčice prevede na alternativno lečenje pre nego što dostignu zrelo doba.

b. Test na trudnoću

Trudnoća se mora isključiti pre početka lečenja valproatom. Lečenje valproatom se ne sme započeti kod žena u reproduktivnom periodu bez negativnog rezultata testa na trudnoću (test na trudnoću analizom krvi) koji je potvrdio lekar, kako bi se isključila neželjena primena u trudnoći.

c. Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu kojima je propisan valproat, moraju da koriste efikasnu kontracepciju bez prekida tokom celog trajanja lečenja valproatom. Ovim pacijentkinjama moraju se pružiti sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće i treba ih uputiti na savetovanje o kontracepciji, ako ne koriste efikasnu kontracepciju. Treba koristiti najmanje jednu efikasnu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik čija primena ne zavisi od korisnika, kao što je intrauterino sredstvo ili implant) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući metodu barijere. Individualne okolnosti se moraju proceniti u svakom pojedinačnom slučaju kada se bira metoda kontracepcije, uključiti pacijentkinju u diskusiju, obezbediti njeno angažovanje i poštovanje odabranih mera. Čak iako ima amenoreju, mora da sledi sve savete o visoko efikasnoj kontracepciji.

d. Godišnja procena lečenja od strane lekara specijaliste

Lekar specijalista treba najmanje jednom godišnje da proceni da li je valproat najprikladnija opcija lečenja za pacijentkinju. Lekar specijalista treba da prođe kroz *Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom primene valproata*, kod uvođenja lečenja i tokom svake godišnje procene i da osigura da su pacijentkinje razumele sadržaj obrasca.

e. Planiranje trudnoće

Epilepsija

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira da ostane trudna, lekar specijalista sa iskustvom u lečenju epilepsije mora da preispita lečenje valproatom i da razmotri mogućnosti alternativnog lečenja. Pre nego što se prekine kontracepcija, treba preduzeti svaki napor za prelazak na odgovarajuće alternativno lečenje pre začeća. Ako prelazak nije moguć, ženu treba dodatno savetovati o rizicima od valproata za nerođeno dete kao podršku u informisanju radi donošenja odluke o planiranju porodice.

Bipolarni poremećaj

Za indikaciju bipolarnog poremećaja, ako žena planira da ostane trudna, mora se konsultovati lekar specijalista sa iskustvom u lečenju bipolarnog poremećaja. Pre prekida kontracepcije, lečenje valproatom mora da se prekine i ako je potrebno, pređe na alternativno lečenje pre začeća.

f. U slučaju trudnoće

Bipolarni poremećaj

Valproat, kao terapija bipolarnog poremećaja, kontraindikovano je za primenu tokom trudnoće.

Epilepsija

Valproat, kao terapija epilepsije, kontraindikovano je u trudnoći, osim ako nema odgovarajućeg alternativnog lečenja.

Ako žena koja primenjuje valproat zatrudni, odmah se mora uputiti lekaru specijalisti kako bi se ponovno procenilo lečenje valproatom i razmislile mogućnosti alternativnog lečenja. Tokom trudnoće, tonično-klonični napad i status epilepticus sa hipoksijom kod majke mogu nositi određeni rizik od smrti za majku i nerođeno dete.

Ako, uprkos poznatim rizicima od valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja alternativnog lečenja, u izuzetnim okolnostima trudnica mora da primi valproat zbog epilepsije, preporučuje se:

- Primena najniže efikasne doze i podela dnevne doze valproata u nekoliko manjih doza koje se primenjuju tokom dana. Primena oblika s produženim oslobađanjem može da bude poželjniji oblik lečenja kako bi se izbegle visoke koncentracije u plazmi.

Sve pacijentkinje koje su izložene valproatu u trudnoći i njihove partnere treba uputiti lekaru specijalisti s iskustvom u teratologiji za procenu i savetovanje po pitanju izložene trudnoće. Treba da se sprovodi specijalizovano prenatalno praćenje kako bi se otkrila moguća pojava defekata neuralne cevi ili drugih malformacija. Uzimanje folata pre trudnoće može da smanji rizik od defekata neuralne cevi koji mogu da se jave kod svih trudnoća. Međutim, dostupni dokazi ne upućuju na to da se na ovaj način sprečava nastanak urođenih anomalija ili malformacija usled izloženosti valproatu.

g. Farmaceuti moraju da obezbede:

- da je *Kartica za pacijentkinju* uručena pri svakom izdavanju leka i da pacijentkinja razume njen sadržaj.
- da pojačaju bezbednosne poruke, uključujući potrebu za efikasnom kontracepcijom.
- da se pacijentkinje savetuju da ne prekidaju lečenje valproatom i da se odmah savetuju sa specijalistom u slučaju planiranja trudnoće ili sumnje na trudnoću.
- da izdaju valproat u originalnom pakovanju sa tekstom i slikom upozorenja na kutiji.

Reference:

1. 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
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7
5. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.
6. 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.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15.
8. 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