

VODIČ ZA
VALPROAT

ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
koji zbrinjavaju djevojčice i
žene reproduktivne dobi,
kao i muške pacijente
liječene valproatom*

Sadrži informacije o primjeni
valproata u skladu sa
Programom prevencije
trudnoće.

OVAJ VODIČ MORATE PAŽLJIVO PROČITATI PRIJE SVAKOG
PROPISIVANJA VALPROATA DJEVOJČICAMA (BILO KOJE DOBI),
ŽENAMA U REPRODUKTIVNOJ DOBI I MUŠKIM PACIJENTIMA.

* Valproat je zajednički naziv koji obuhvata valproinsku kiselinu, natrijum-valproat, seminatrijum-valproat, magnesium, and valpromide.

SADRŽAJ

Svrha ovog Vodiča za zdravstvene radnike

1 DJEVOJČICE I ŽENE REPRODUKTIVNE DOBI

Šta morate znati/učiniti u vezi sa

2

Prilikom liječenja ili zbrinjavanja? 4-6
Djevojčica i adolescentkinja
Koja je Vaša uloga u liječenju i praćenju...

Specialist 7-11
Djevojčice i žene reproduktivne dobi sa epilepsijom, ako ste:
Specialist 8-9

3

Koji su rizici primjene
ene reproduktivne dobi sa bipolarnim poremećajem ili migrenom, ako ste: 10-11

ako se uzima tokom 12-14
trudnoće?

Kongenitalne malformacije
Sta treba da znate o riziku za djecu čiji su očevi
Poremećaji neurorazvoja
liječeni valproatom tokom 3 mjeseca prije začeća

MUŠKI PACIJENTI

4

Koja je Vaša uloga u zbrinjavanju, liječenju ili
pružanju zdravstvene njege muškim
pacijentima sa epilepsijom, bipolarnim
poremećajem ili migrenom, ako ste: 15

Specialist

..... 16

Purpose of this Healthcare Professional guide

Primjena valproata tokom trudnoće štetna je za nerođeno dijete.
Djeca izložena valproatu u materici imaju povećan rizik od:

- ☐ kongenitalnih malformacija,
- ☐ poremećaja neurorazvoja.

Postoji mogući rizik od poremećaja neurorazvoja kod djece čiji su očevi bili
liječeni valproatom tokom 3 mjeseca prije začeća.

Edukativni materijali o valproatu posebno su razvijeni za zdravstvene radnike,
pacijentkinje i pacijente. Oni uključuju:

- ☐ Ovaj Vodič za zdravstvene radnike
- ☐ Godišnji obrazac o potvrdi upoznatosti sa rizicima (samo za
pacijentkinje)
- ☐ Dva različita Vodiča za pacijente (za pacijentkinje i za muške
pacijente)
- ☐ Karticu za pacijenta

Cilj ovog Vodiča za zdravstvene radnike je da zdravstvenim radnicima
uključenim u liječenje i zbrinjavanje pacijenata pruži informacije o:

uslovima za propisivanje valproata djevojčicama, ženama reproduktivne dobi i
muškim pacijentima;

teratogenim rizicima i riziku od poremećaja neurorazvoja povezanim sa
primjenom valproata tokom trudnoće;

mogućem riziku od poremećaja neurorazvoja povezanom sa primjenom
valproata kod muških pacijenata tokom 3 mjeseca prije začeća;

Zdravstveni radnici kojima je namijenjen ovaj
vodič uključuju: specijaliste,

Za pacijente koji su maloljetni ili nisu sposobni da donesu informisanu
odluku, informacije pružite njihovim roditeljima, zakonskim
zastupnicima ili njegovateljima i uvjerite se da su ih jasno razumjeli.

Prije propisivanja valproata, molimo pročitajte najnoviju verziju
Sažetka karakteristika lijeka (SmPC).

1

Šta morate znati/učiniti u vezi sa uslovima propisivanja valproata kod žena, djevojčica i adolescentkinja?

- ☐ Liječenje valproatom mora započeti i nadzirati specijalista sa iskustvom u liječenju epilepsije, bipolarnog poremećaja ili migrene.
- ☐ Valproat se ne smije primjenjivati kod djevojčica, adolescentkinja i žena reproduktivne dobi, osim ako su drugi načini liječenja neefikasni ili se ne podnose.
- ☐ Valproat se mora propisivati i izdavati u skladu sa uslovima Programa prevencije trudnoće za valproat.

	Boluje od	
Pacijentkinja je reproduktivne dobi	Epilepsije	Bipolarnog poremećaja ili migrene
Epilepsija: od menarhe do menopause Bipolarni poremećaj: odrasle žene Migrena: odrasle žene	NE SMIJETE propisati valproat osim ako su ispunjeni uslovi Programa prevencije trudnoće.	
Pacijentkinja je trudna.	NE SMIJETE propisati valproat osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija.	 NE SMIJETE propisati valproat.

Pregled uslova Programa prevencije trudnoće

(Za detaljnije informacije pročitajte Sažetak karakteristika lijeka (SmPC).)

- Procijenite da li pacijentkinja ima
- Objasnite rizike od kongenitalnih malformacija i poremećaja neurorazvoja.
- Po potrebi uradite test na trudnoću prije početka liječenja i tokom liječenja.
- Savjetujte o potrebi primjene efikasne kontracepcije tokom cijelog perioda liječenja.
- Objasnite potrebu planiranja trudnoće.
- Objasnite potrebu da se u slučaju trudnoće hitno obrati ljekaru.
- Specijalista treba redovno (najmanje jednom godišnje) da
- Dajte pacijentkinji Vodič
- Prilikom započinjanja liječenja i tokom godišnjeg pregleda zajedno sa pacijentkinjom popunite Godišnji obrazac o potvrđi upoznatosti sa rizicima.

Ovi uslovi odnose se i na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako ljekar koji propisuje lijek smatra da postoje uvjerljivi razlozi koji ukazuju na to da ne postoji rizik od trudnoće.



Koja je Vaša uloga?

Šta morate učiniti ako liječite ili zbrinjavate djevojčicu ili adolescentkinju koja se liječi valproatom

- ☐ Objasnite njoj ili njenim roditeljima/njegovateljima (u zavisnosti od uzrasta) rizike od kongenitalnih malformacija i poremećaja neurorazvoja.
- ☐ Objasnite njoj ili njenim roditeljima/njegovateljima koliko je važno da se obrate specijalisti čim dobije prvu menstruaciju (menarhu).
- ☐ Najmanje jednom godišnje ponovo procijenite potrebu za liječenjem valproatom i razmotrite alternativne mogućnosti liječenja čim pacijentkinja dobije prvu menstruaciju (menarhu).
- ☐ Nastojte da je prebacite na alternativno liječenje prije nego što dostigne odraslu dob.

Specialist - Epilepsije

Specialist - Bipolarnog poremećaja ili migrene

SPECIJALISTI koji propisuju valproat djevojčicama i ženama reproduktivne dobi koje boluju od EPILEPSIJE

POČETNO PROPISIVANJE VALPROATA OBNAVLJANJE VALPROATA

Samo ako:

su drugi načini liječenja neefikasni ili se ne podnose; je test na trudnoću negativan (kod žena reproduktivne dobi).

NE PLANIRA trudnoću

Reassess treatment at least annually

Objasnite / podsetite i uverite se je pacijentkinja razumela sledeće:

- I.** Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja kod dece izložene valproatu tokom intrauterinog razvoja.
- II.** Obaveznu primenu efikasne kontracepcije (po mogućnosti intrauterinog uloška ili implantata, ili dve komplementarne metode, uključujući barijernu metodu): čak i ako pacijentkinja ima amenoreju, bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom, bez obzira na seksualnu aktivnost, po potrebi uputiti pacijentkinju na savetovanje o kontracepciji.
- III.** Potrebu da: uradi test na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja, planira trudnoću unapred, jednom godišnje sa Vama preispita terapiju epilepsije.

Popunite Godišnji obrazac o potvrdi upoznatosti sa rizicima na početku lečenja i prilikom svake godišnje kontrole.

Uručite Vodič za pacijentkinju.

Posebno za devojčice:

- I.** Objasnite roditeljima/starateljima (i devojčici, u skladu sa njenim uzrastom) rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja.
- II.** Objasnite roditeljima/starateljima (i devojčici, u skladu sa njenim uzrastom) koliko je važno da se obrate specijalisti čim devojčica koja koristi valproat dobije prvu menstruaciju (menarhu).
- III.** Procenite najprikladnije vreme za razgovor o kontracepciji.
- IV.** Najmanje jednom godišnje ponovo procenite potrebu za lečenjem valproatom.

Objasnite da, ukoliko posumnja da je trudna ili zatrudni, ne sme da prekine terapiju valproatom i da Vas odmah kontaktira.

FOR ALL PATIENTS: complete the **Annual Risk Acknowledgement Form** (in 2 copies) at initiation and annually; provide and discuss the **patient guide**

propisivanje ženama

trudnoca

Kod epilepsije, valproat je kontraindikovano tokom trudnoće, osim ako ne postoji odgovarajuća

Objasnite da se kontracepcija sme prekinuti tek nakon potpunog prestanka primene valproata.

NEPLANIRANA trudnoća

Pacijentkinja ne sme da prekine terapiju valproatom i treba hitno da se obrati lekaru.

- I.** Obavestite pacijentkinju i njenog partnera o rizicima: za nerođeno dete izloženo valproatu tokom intrauterinog razvoja, od nelečenih epileptičnih napada tokom trudnoće.
- II.** Objasnite potrebu za prelaskom na odgovarajuću alternativnu terapiju, ukoliko je dostupna, i da je za to potrebno vreme: novi lek se postepeno uvodi kao dodatak terapiji valproatom, do 6 nedelja da bi se postigla efikasna doza, zatim se valproat postepeno ukida tokom nekoliko nedelja ili meseci, najčešće tokom 2–3 meseca.
- III.** Ako se tokom postepenog ukidanja valproata javi epileptični napad, održavajte najmanju potrebnu dozu valproata.

Popunite Godišnji obrazac o potvrdi upoznatosti sa rizicima na početku lečenja i prilikom svake godišnje kontrole. Uručite Vodič za pacijentkinju.

Ako, u izuzetnim okolnostima, trudnica mora da prima valproat za lečenje epilepsije:

Valproat bi, po mogućnosti, trebalo propisati: kao monoterapiju, u najnižoj efikasnoj dozi, pri čemu se dnevna doza deli u nekoliko manjih pojedinačnih doza, u obliku farmaceutskog oblika sa produženim oslobađanjem.

Uputite pacijentkinju i njenog partnera:

ginekologu/akušeru ili babici, specijalisti radi započinjanja odgovarajućeg praćenja trudnoće (uključujući prenatalni nadzor radi otkrivanja mogućeg nastanka defekata neuralne cevi ili drugih kongenitalnih malformacija).

SPECIJALISTI KOJI PROPISUJU VALPROAT ŽENAMA REPRODUKTIVNOG UZRASTA KOJE BOLUJU OD BIPOLARNOG POREMEĆAJA ILI MIGRENE

PRVO PROPISIVANJE VALPROATA

Samo ako:
su drugi načini lečenja
neefikasni ili se ne podnose,

OBNAVLJANJE VALPROATA

NE PLANIRA
trudnoću

Ponovo procenite terapiju
najmanje jednom godišnje.

▶ Objasnite/podsetite i uverite se da je pacijentkinja razumela sledeće:

- I.** Rizike od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja kod dece izložene valproatu tokom intrauterinog razvoja.
- II.** Obaveznu primenu efikasne kontracepcije (po mogućstvu intrauterinog uloška ili implantata, ili dve komplementarne metode, uključujući barijernu metodu): čak i ako pacijentkinja ima amenoreju, bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom, bez obzira na seksualnu aktivnost, po potrebi uputiti pacijentkinju na savetovanje o kontracepciji.
- III.** Potrebu da: uradi test na trudnoću kada je to potrebno tokom lečenja, planira trudnoću, jednom godišnje sa Vama preispita terapiju bipolarnog poremećaja ili migrene.

Popunite Godišnji obrazac o potvrdi upoznatosti sa rizicima na početku lečenja i prilikom svake godišnje kontrole.
Uručite Vodič za pacijentkinju.

Objasnite da, ukoliko posumnja da je trudna ili zatrudni, ne sme da prekine terapiju valproatom i da Vas odmah kontaktira.

FOR ALL PATIENTS: complete the **Annual Risk Acknowledgement Form** (in 2 copies) at initiation and annually; provide and discuss the **patient guide**

Propisivanje kod žena

PLANIRA
trudnoću

Preći na alternativnu terapiju
pre začeća.

NEPLANIRANA
trudnoća

Pacijentkinja ne sme da prekine
terapiju valproatom i treba
hitno da se obrati Vama.

Kod bipolarnog poremećaja i migrene, valproat je kontraindikovano tokom trudnoće.

Obavestite pacijentkinju i njenog partnera o rizicima.

za nerođeno dete izloženo valproatu tokom intrauterinog razvoja, od nelečenog bipolarnog poremećaja ili migrene tokom trudnoće.

Objasnite da se kontracepcija sme prekinuti tek nakon potpunog prestanka primene valproata.
Valproat treba postepeno ukidati tokom nekoliko nedelja kako bi se smanjio rizik od ranog ponovnog javljanja bolesti.

Prekinite terapiju valproatom.
Pređite na alternativnu terapiju: preporučuje se brzo unakrsno postepeno uvođenje alternativne terapije uz istovremeno postepeno ukidanje valproata.²

Uputite pacijentkinju i njenog partnera: ginekologu/akušeru ili babici, specijalisti radi započinjanja odgovarajućeg praćenja trudnoće (uključujući prenatalni nadzor radi otkrivanja mogućeg nastanka defekata neuralne cevi ili drugih kongenitalnih malformacija).

▶ Popunite Godišnji obrazac o potvrdi upoznatosti sa rizicima na početku lečenja i prilikom svake godišnje kontrole.

3

Koji su rizici primene valproata tokom trudnoće?

Primena valproata tokom trudnoće štetna je za nerođeno dete. Deca izložena valproatu tokom intrauterinog razvoja imaju visok rizik od: kongenitalnih malformacija, neurorazvojnih poremećaja.

Rizici zavise od doze. Ne postoji granična doza ispod koje rizik ne postoji. Svaka doza valproata tokom trudnoće može biti štetna za nerođeno dete.

Priroda rizika za decu izloženu valproatu tokom trudnoće ista je bez obzira na indikaciju zbog koje je valproat propisan.

I primena valproata kao monoterapije i primena valproata u kombinaciji sa drugim antiepileptičkim lekovima često su povezane sa nepovoljnim ishodima trudnoće.

Izloženost valproatu tokom intrauterinog razvoja može takođe dovesti do:

jednostranog ili obostranog oštećenja sluha ili gluvoće, koja možda neće biti reverzibilna,⁴

malformacija oka (uključujući kolobom i mikroftalmiju), koje su prijavljene zajedno sa drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu uticati na vid.

Dostupni dokazi ne pokazuju da suplementacija folnom kiselinom sprečava urođene mane izazvane izloženosti valproatu.⁵

1. Kongenitalne malformacije

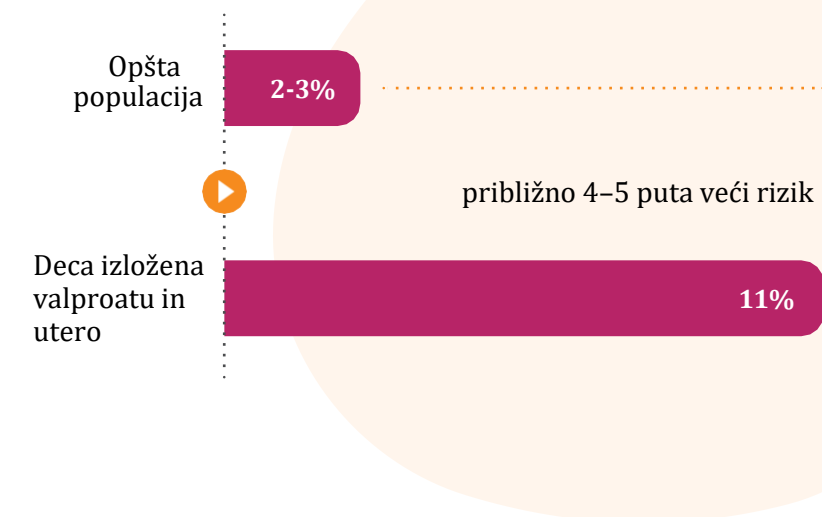
****Oko 11%**³** dece žena sa epilepsijom koje su tokom trudnoće bile izložene monoterapiji valproatom ima velike urođene malformacije. Ovaj rizik je veći nego u opštoj populaciji (oko 2–3%).

Dostupni podaci pokazuju povećanu učestalost manjih i većih urođenih malformacija. Najčešći tipovi malformacija uključuju:

Defekti neuralne cevi
Dismorfija lica
Rascep usne i nepca
Kraniostenoz
Srčane, bubrežne i urogenitalne malformacije

Malformacije ekstremiteta (uključujući obostranu aplaziju radijusa)
Višestruke malformacije koje zahvataju različite organske sisteme.

Rizik od kongenitalnih malformacija



3

Koji su rizici primene valproata tokom trudnoće?

2. Poremećaji neurorazvoja

► Izloženost valproatu tokom intrauterinog razvoja može imati štetne posledice na mentalni i fizički razvoj deteta.

Tačan period trudnoće tokom kojeg postoji rizik nije poznat, a mogućnost postojanja rizika tokom cele trudnoće ne može se isključiti.

► Do 30–40% dece predškolskog uzrasta koja su bila izložena valproatu tokom intrauterinog razvoja može imati kašnjenje u ranom razvoju, kao što su:**6–9

Kasniji razvoj govora i hodanja

Niže intelektualne sposobnosti

Slabije jezičke sposobnosti (govor i razumevanje)

Kod dece školskog uzrasta (uzrast od 6 godina) koja su bila izložena valproatu tokom intrauterinog razvoja, prosečan koeficijent inteligencije (IQ) bio je za 7–10 poena niži u poređenju sa decom izloženom drugim antiepileptičkim lekovima.10

Podaci o dugoročnim ishodima su ograničeni.

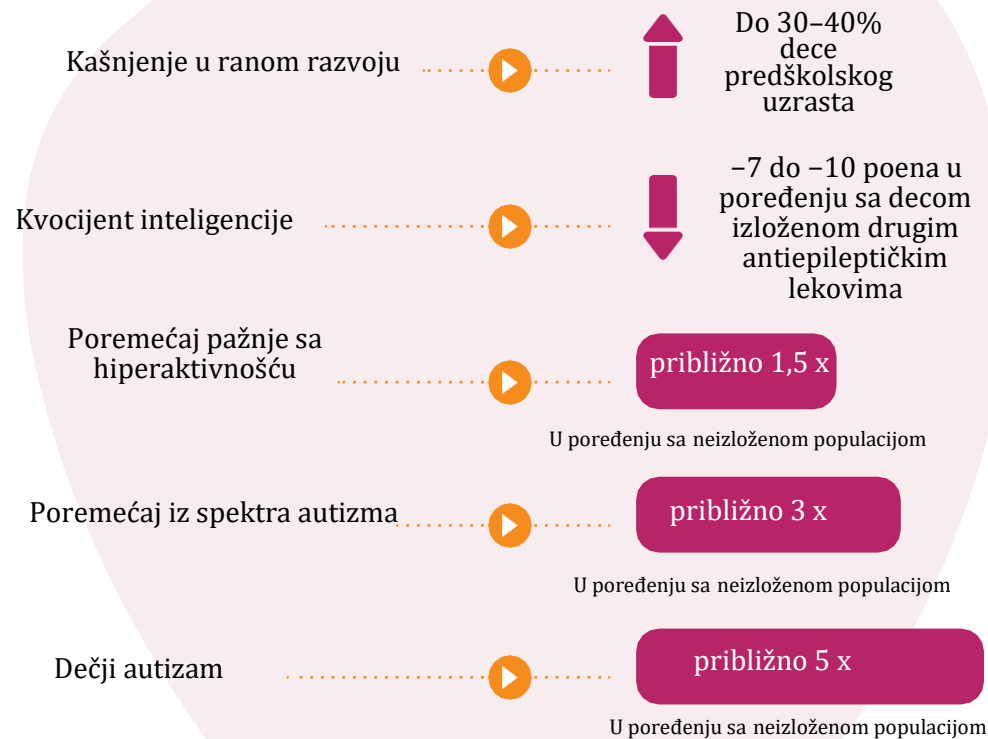
► Kod dece sa istorijom izloženosti valproatu tokom intrauterinog razvoja, u poređenju sa decom koja nisu bila izložena, postoji povećan rizik od:

Poremećaja pažnje sa hiperaktivnošću (ADHD)¹¹:

približno 1,5 puta veći rizik,

Poremećaja iz spektra autizma¹²: približno 3 puta veći rizik,

Povećani rizici kod dece koja su bila izložena valproatu in utero



1

Šta morate znati o riziku za decu čiji su očevi lečeni valproatom tokom 3 meseca pre začeća

Retrospektivna opservaciona studija sprovedena u tri nordijske evropske zemlje ukazuje na povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja (NDD) kod dece (uzrasta od 0 do 11 godina) čiji su očevi bili lečeni valproatom u monoterapiji tokom 3 meseca pre začeća, u poređenju sa decom čiji su očevi bili lečeni lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji.

Poređenje prilagođenog kumulativnog rizika od neurorazvojnih poremećaja (NDD) kod dece čiji su očevi lečeni valproatom tokom 3 meseca pre začeća u odnosu na decu čiji su očevi lečeni lamotriginom ili levetiracetamom.



Objedinjeni prilagođeni odnos rizika (hazard ratio) za ukupne neurorazvojne poremećaje (NDD), dobijen metaanalizom dostupnih skupova podataka, iznosio je 1,50 (95% interval poverenja: 1,09–2,07).

Studija nije bila dovoljno velika da ispita povezanost sa pojedinačnim podtipovima neurorazvojnih poremećaja (kompozitni krajnji ishod obuhvatao je poremećaj iz spektra autizma, intelektualnu ometenost, poremećaj komunikacije, poremećaj pažnje sa hiperaktivnošću (ADHD) i poremećaje pokreta). Zbog ograničenja studije, uključujući moguće konfuzne faktore povezane sa indikacijom i razlike u vremenu praćenja između grupa izloženosti, uzročna uloga valproata je moguća, ali se ne smatra potvrđenom. Studija nije procenjivala rizik od neurorazvojnih poremećaja (NDD) kod dece čiji su očevi prekinuli lečenje valproatom više od 3 meseca pre začeća (odnosno, nakon što je omogućena nova spermatogeneza bez izloženosti valproatu).

Uočeni potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon očinske izloženosti valproatu tokom 3 meseca pre začeća manji je od poznatog rizika od neurorazvojnih poremećaja nakon izloženosti valproatu od strane majke tokom trudnoće.

2

Koja je Vaša uloga kada vodite, lečite ili zbrinjavate muške pacijente sa epilepsijom, bipolarnim poremećajem ili migrenom?

SPECIALIST

- Potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece čiji su očevi lečeni valproatom tokom 3 meseca pre začeća.
- Studija nije procenjivala rizik od neurorazvojnih poremećaja (NDD) kod dece čiji su očevi prekinuli lečenje valproatom više od 3 meseca pre začeća.
- Kao meru predostrožnosti, redovno razgovarajte sa pacijentom o potrebi da razmotri primenu efikasne kontracepcije, uključujući i za svoju partnerku, tokom lečenja valproatom i tokom 3 meseca nakon prekida lečenja; se posavetuje sa specijalistom radi razmatranja alternativnih mogućnosti lečenja kada planira da ima dete i pre prekida primene kontracepcije.
- Muški pacijenti ne smeju da doniraju spermu tokom lečenja i najmanje 3 meseca nakon prekida lečenja.

Muške pacijente koji se leče valproatom treba redovno kontrolisati od strane lekara koji je propisao terapiju kako bi se procenilo da li je valproat i dalje najprikladniji način lečenja za tog pacijenta. Kod muških pacijenata koji planiraju da imaju dete potrebno je razmotriti odgovarajuće alternativne terapijske opcije i razgovarati o njima sa pacijentom. U svakom pojedinačnom slučaju treba proceniti individualne okolnosti. Preporučuje se da se, prema potrebi, zatraži savet specijaliste sa iskustvom u lečenju epilepsije, bipolarnog poremećaja ili migrene.

Dajte Pacijentu Vodič za pacijente.

REFERENCES

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, 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.

BP: Bipolarni poremećaj
HZR: Zdravstveni radnik
NDD: Neurorazvojni poremećaji
ŽRP: Žene u reproduktivnom periodu

NAPOMENE

NAPOMENE



Handwritten signature

