



Lijekovi koji sadrže valproat: rizik od štetnih posljedica po trudnoću

Poštovani zdravstveni radnici,

ovo pismo je sročeno u saradnji sa Evropskom agencijom za lijekove / European Medicines Agency (EMA) i Agencijom za lijekove i medicinska sredstva BiH (ALMBIH) kako bi Vas informisali o novim značajnim informacijama i pojačanim upozorenjima vezanim za sigurnost primjene lijekova koji sadrže valproat (natrijum valproat, valproinska kiselina, valproat seminatrijum i valpromid), a nakon kompletiranja revizije provedene u Evropi.

Sažetak

- **Djeca izložena valproatu in utero su pod visokim rizikom od teških razvojnih poremećaja (do 30-40% slučajeva) i/ili rizikom od kongenitalnih malformacija (otprilike 10% slučajeva).**
- **Valproat se ne smije propisivati ženskoj djeci, ženskim adolescentima, ženama koje mogu ostati trudne ili trudnicama sve dok su ostale terapije efikasne i mogu se dobro podnijeti.**
- **Samo ljekar sa iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja može uvesti i nadgledati terapiju valproatom.**
- **Pažljivo procijenite koristi liječenja u odnosu na rizike kada propisujete terapiju valproatom po prvi put, , pri rutinskim kontrolama terapije, kada žensko dijete uđe u pubertet, te kada žena planira trudnoću ili ostane trudna.**
- **Pobrinite se da sve pacijentice budu informisane i razumiju sljedeće:**
 - rizike povezane sa upotrebotom valproata tokom trudnoće;
 - potrebu za korištenjem efikasne kontracepcije;
 - potrebu za redovnom kontrolom terapije;
 - potrebu da se hitno konsultuje sa ljekarom ako planira trudnoću ili ako je ostala trudna.

Ostale informacije vezane za sigurnost i preporuke

Rizik od nepovoljnog ishoda trudnoće

Valproat je povezan sa dozno zavisnim rizikom od nepovoljnog ishoda trudnoće, bilo da se uzima samostalno ili u kombinaciji sa drugim lijekovima. Podaci ukazuju na to da kad se valproat uzima zbog epilepsije u kombinaciji sa drugim lijekovima, povećava se rizik od nepovoljnog ishoda trudnoće u odnosu na slučajeve gdje se uzima samo valproat.

- Rizik od kongenitalnih malformacija iznosi otprilike 10 %, dok studije rađene sa predškolskom djecom izloženom valproatu in utero pokazuju da do 30-40% njih ima poteškoća, tj. kasni sa ranim razvojem kao što je pričanje, i/ili hodanje, imaju niže intelektualne sposobnosti, slabo se izražavaju i imaju problema sa pamćenjem^{1,2,3,4,5}.
- Kvocijent inteligencije (IQ) mjerjen u studiji rađenoj sa 6-godišnjom djecom koja su bila izložena valproatu in utero, bio je u prosjeku 7-10 bodova niži nego kod djece koja su bila izložena drugim antiepilepticima⁶.
- Dostupni podaci pokazuju da su djeca izložena valproatu in utero pod povećanim rizikom od razvijanja poremećaja autističnog

¹Meador 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.

²Meador 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.

³Bromley 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.

⁴Thomas 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.

⁵Cummings 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.

⁶Meador 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.



spektra (otprilike tri puta većem) i dječjeg autizma (otprilike pet puta većem) u odnosu na opštu populaciju .

- Ograničeni podaci ukazuju na to da će djeca izložena valproatu in utero imati više šanse da razviju simptome poremećaja pažnje/hiperaktivnosti (ADHD)^{7,8,9}.

Obzirom na nabrojane rizike, valproat kao lijek za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja se ne smije koristiti tokom trudnoće niti kod žena koje mogu zatrudniti osim ako to nije zaista neophodno tj. u situacijama gdje se ostala terapija pokazala neefikasnom ili loše podnošenom.

Pažljivo procijenite koristi liječenja u odnosu na rizike kada propisujete terapiju valproatom po prvi put, pri rutinskim kontroloma terapije, kada žensko dijete uđe u pubertet, te kada žena planira trudnoću ili ostane trudnaAko odlučite propisati valproat pacijentici koja može ostati trudna, ona mora koristiti efikasno kontracepcijsko sredstvo tokom terapije i biti u potpunosti informisana o rizicima po nerođeno dijete ako ostane trudna tokom terapije valproatom.

Terapija tokom trudnoće

Ako pacijentica sa epilepsijom ili bipolarnim poremećajem koja uzima valproat planira trudnoću ili ostane trudna, treba se razmotriti prelazak na drugu terapiju.

U slučaju da se terapija valproatom nastavi tokom trudnoće:

- Treba koristiti najnižu djelotvornu dozu, a dnevnu dozu treba podjeliti u nekoliko manjih. Preferira se upotreba lijeka sa produženim otpuštanjem u odnosu na druge oblike;
- Posebno prenatalno praćenje je potrebno započeti, kako bi se kontrolisao razvoj nerođenog djeteta, uključujući moguću pojavu defekta neuralne cijevi i drugih malformacija.
- Uzimanje folne kiseline prije trudnoće može smanjiti rizik od razvoja defekta neuralne cijevi koji se može desiti u bilo kojoj trudnoći. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju na to da folna kiselina sprečava defekte u trudnoći ili malformacije nastale zbog izlaganja valproatu.

Informacije o lijeku će biti ažurirane u skladu sa najnovijim dostupnim saznanjima, te će biti što je jasnije moguće.

Poziv za prijavljivanje

Svaka suspektna nuspojava se treba prijaviti uredu sanofi-aventis u BiH (vidjeti niže podatke kontakt osobe) ili direktno ALMBIH. Prijava u ALMBIH se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem.

Kontakt osoba

Za dodatne informacije kontaktirajte osobu odgovornu za farmakovigilancu u sanofi-aventisu:

dr. Alen LEKIC

Medical Manager and Compliance Liaison BMAK / LPC

sanofi-aventis groupe; Fra Andjela Zvizdovica 1/B8; 71000 Sarajevo

Tel: +387 33 295 527 ;Mob: +387 62 868 702 ; Fax: +387 33 270 030

E-mail: alen.lekic@sanofi.com ; bosnia.pharmacovigilance@sanofi.com



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

⁸Cohen 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.

⁹Cohen 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