

PRÍRUČKA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Informácie o rizikách užívania valproátu u žien a tehotných žien.

Antikonцепcia a prevencia tehotenstva

Starostlivo si preštudujte túto príručku, skôr ako predpíšete valproát akejkoľvek pacientke. Cieľom tejto príručky je minimalizovať riziko v rámci Programu prevencie tehotenstva pri liečbe valproátom. Úlohou tohto programu je minimalizovať používanie valproátu u tehotných žien.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti lieku. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytnú.

Zdravotníckym pracovníkom pripomíname, aby naďalej hlásili podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s použitím týchto liekov v súlade s národnými požiadavkami na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

SR, Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

Tel.: +421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov / Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

CIEĽ PRÍRUČKY

Táto príručka pre zdravotníckych pracovníkov ako edukačný materiál, je súčasťou **Programu prevencie tehotenstva** pri liečbe valproátom, ktorý sa zameriava ako na zdravotníckych pracovníkov, tak aj na pacientky.

Cieľom príručky je poskytnúť informácie o riziku teratogenity spojenom s užívaním valproátu v priebehu tehotenstva, o opatreniach potrebných na minimalizáciu rizika pre pacientky a zaistiť, aby pacientky týmto rizikám dostatočne rozumeli.

Príručka obsahuje aktuálne informácie o rizikách **vrodených malformácií a vývinových porúch nervového systému** u detí vystavených pôsobeniu valproátu počas tehotenstva.

Charakter rizík pre deti vystavené valproátu počas tehotenstva je rovnaký bez ohľadu na indikáciu, v ktorej bol valproát predpísaný. Preto sa opatrenia na minimalizáciu rizík opísané v tejto príručke vzťahujú na užívanie valproátu bez ohľadu na indikáciu.

Medzi zdravotníckych pracovníkov, ktorým je táto príručka určená, patria okrem iného: špecialisti, ktorí sa zúčastňujú na liečbe epilepsie alebo bipolárnej poruchy, všeobecní lekári, gynekológovia/pôrodnici a farmaceuti.

Medzi edukačné materiály pre valproát pripravené priamo pre dievčatá a ženy vo fertilnom veku liečené valproátom patria:

- Informačná príručka pre pacientku,
- Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky,
- Karta pre pacientku.

Túto príručku používajte spolu s Informačnou príručkou pre pacientku.

Odovzdajte kópiu **Informačnej príručky pre pacientku** všetkým pacientkam liečeným valproátom – dievčatám a ženám vo fertilnom veku (alebo ich rodičom/zákonným zástupcom /opatrovateľom pacientok, ktoré sú neplnoleté alebo nie sú schopné sa zodpovedne rozhodnúť).

Používajte **Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky** a jeho používanie riadne zdokumentujte pri začatí liečby valproátom, následne aspoň raz za rok pri kontrolách liečby valproátom u špecialistu a v prípade každého tehotenstva v priebehu liečby.

Kartu pre pacientku odovzdajte pacientke pri každom predpísaní / vydaní valproátu.

V prípade pacientok neplnoletých alebo takých, ktoré nie sú schopné rozhodnúť sa zodpovedne, všetky informácie a pokyny týkajúce sa účinných metód antikoncepcie a informácie o užívaní valproátu poskytnite ich rodičom / zákonným zástupcom alebo opatrovateľom a uistite sa, že týmto informáciám porozumeli.

Skôr ako predpíšete valproát svojej pacientke, prečítajte si, prosím, aktuálnu verziu Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

ZHRNUTIE

Užívanie valproátu počas tehotenstva je spojené so:

- zvýšeným rizikom vrodených malformácií,
- zvýšeným rizikom vývinových porúch.

ŠPECIALISTI A VŠEOBECNÍ LEKÁRI*

Liečba valproátom môže byť predpísaná dievčatám v detskom veku iba za predpokladu, že iná liečba nie je účinná alebo tolerovaná.

Pred začatím liečby valproátom sa musí vylúčiť tehotenstvo. S liečbou valproátom sa u žien vo fertilnom veku nesmie začať bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tzn. tehotenský test z krvnej plazmy) potvrdeného zdravotníkom, s cieľom vylúčiť neúmyselné užívanie valproátu počas tehotenstva.

Ak sa rozhodnete liečiť dievčatá v detskom veku, dospievajúce ženy alebo ženy vo fertilnom veku valproátom, túto liečbu je nutné pri pravidelných kontrolách, najmenej raz za rok, vždy prehodnotiť.

Pacientky – prvé predpísanie lieku

1. Liečbu valproátom začnite iba v prípade, že iná vhodná liečba neexistuje.

2. Vysvetlite svojej pacientke riziká spojené s užívaním valproátu v priebehu tehotenstva.
3. Vysvetlite svojej pacientke, že počas celej liečby valproátom musí bez prerušenia používať účinnú antikoncepciu.
4. Pacientke zdôraznite, že vás musí ihneď navštíviť, ak sa bude domnievať, že môže byť tehotná alebo ak otehotnie.

Ženy vo fertilnom veku neplánujúce tehotenstvo

1. Pri každej návšteve pacientky znovu prehodnoťte, či je liečba valproátom stále vhodná.
2. Pri každej návšteve pacientke pripomeňte riziká spojené s užívaním valproátu počas tehotenstva.
3. Pri každej návšteve pacientke pripomeňte, že počas celej liečby valproátom musí bez prerušenia používať účinnú antikoncepciu.
4. Pri každej návšteve zdôraznite pacientke, že vás musí ihneď navštíviť, ak sa bude domnievať, že môže byť tehotná alebo ak otehotnie.

Ženy vo fertilnom veku plánujúce tehotenstvo

1. Pripomeňte pacientke riziká spojené s užívaním valproátu počas tehotenstva.
2. Ukončíte liečbu valproátom a nastavte ju na inú alternatívnu liečbu, ak to bude možné (pozri časť 5).
3. Pripomeňte svojej pacientke, že zmena liečby si vyžaduje určitý čas.
4. Vysvetlite pacientke, že antikoncepciu môže prestať používať až po úplnom vysadení valproátu.

Ženy s neplánovaným tehotenstvom

1. Dohodnite sa so svojou pacientkou na okamžitej návšteve.
2. Vysvetlite jej, prečo má v aktuálnej liečbe pokračovať až do návštevy.
3. Uistite sa, že vaša pacientka aj jej partner rozumejú rizikám spojeným s užívaním valproátu a odošlite ich ku špecialistovi na ďalšiu konzultáciu.
4. Prerušte liečbu valproátom a prejdite na inú alternatívnu liečbu, ak to bude možné (pozri časť 5).

GYNEKOLÓGOVIA/PÔRODNÍCI*

1. Poskytnite pacientke poradenstvo o metódach antikoncepcie a plánovaní tehotenstva.
2. Poskytnite pacientke informácie o rizikách užívania valproátu počas tehotenstva.
3. Ak má pacientka otázky týkajúce sa tehotenstva, odošlite ju spolu s partnerom k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii, ktorý stav vyhodnotí a poskytne im rady týkajúce sa používania valproátu v priebehu tehotenstva.

LEKÁRNICI*

1. Zabezpečte, aby bola pacientke vydaná Karta pre pacientku pri každom vydaní lieku obsahujúcom valproát a aby porozumela jej obsahu.
2. Pripomeňte pacientke informácie o bezpečnosti vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu.
3. Poučte pacientku, aby v prípade, že plánuje otehotnieť alebo sa domnieva, že by mohla byť tehotná, liečbu valproátom nevysadila, ale aby ihneď kontaktovala svojho lekára.

1. INFORMÁCIE O VRODENÝCH MALFORMÁCIÁCH A VÝVINOVÝCH PORUCHÁCH

Valproát je soľ kyseliny valproovej, účinnej látky so známymi teratogénnymi účinkami, ktorá môže spôsobiť vrodené malformácie. Dostupné údaje takisto ukazujú, že expozícia valproátu *in utero* môže byť spojená so zvýšeným rizikom výskytu vývinových porúch. Tieto riziká sú stručne opísané nižšie.

*Ďalšie informácie nájdete v časti 2.

1. VRODENÉ MALFORMÁCIE

Údaje získané z dvoch metaanalýz (zahŕňajúcich registre a kohortové štúdie) preukázali, že u 10,73 % (95 % CI: 8,16–13,29 %) až 10,93 % (95 % CI: 8,91–13,13 %) detí žien s epilepsiou, ktoré boli exponované valproátu v monoterapii počas tehotenstva, sa vyskytli vrodené malformácie. To predstavuje vyššie riziko závažných malformácií ako v bežnej populácii, kde je toto riziko asi 2–3 %.¹ Dostupné údaje ukazujú, že riziko závisí od dávky. Riziko je najvyššie pri vysokých dávkach valproátu (nad 1 g denne). Na základe dostupných údajov nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou neexistuje žiadne riziko.

Najčastejšie typy malformácií zahŕňajú poškodenia neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rászštep pery a podnebia, kraniostenózu, srdcové, renálne a urogenitálne defekty, poškodenia končatín (vrátane bilaterálnej aplázie vretennej kosti) a mnohopočetné anomálie postihujúce rôzne telesné systémy.

2. VÝVINOVÉ PORUCHY

Expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na mentálny aj fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že riziko závisí od dávky, ale na základe dostupných údajov nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou neexistuje žiadne riziko. Nie je možné určiť, ktoré obdobie gestačného vývoja predstavuje pre plod exponovaný valproátu najväčšie riziko. Nie je možné vylúčiť, že riziko existuje počas celého tehotenstva.

Štúdie^{3–6} u detí predškolského veku ukazujú, že až do 30–40 % detí s anamnézou expozície valproátu *in utero* vykazuje oneskorený raný vývoj, ako napr. oneskorenie vývoja reči a chôdze, nižšie intelektuálne schopnosti, nízke jazykové schopnosti (reč, porozumenie) a problémy s pamäťou.

Inteligentný kvocient (IQ) meraný u detí školského veku (6 rokov) s anamnézou expozície valproátu *in utero* bol v priemere o 7 až 10 bodov nižší než u detí vystavených iným antiepileptikám⁷. Aj keď nie je možné vylúčiť ďalšie faktory, existujú dôkazy, že riziko ovplyvnenia intelektu u detí exponovaných valproátu môže byť nezávislé od IQ matky.

K dispozícii sú zatiaľ iba obmedzené údaje ohľadom dlhodobých výstupov.

Dostupné údaje ukazujú, že deti s anamnézou expozície valproátu *in utero* majú v porovnaní s bežnou študovanou populáciou zvýšené riziko ochorenia autistického spektra (približne trojnásobné) a detského autizmu (približne päťnásobné)⁸.

Obmedzené údaje naznačujú, že deti s anamnézou expozície valproátu *in utero* môžu mať vyššiu pravdepodobnosť rozvoja príznakov poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD).⁹

2. ÚLOHA RÔZNYCH ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV*

Špecialista (lekár zaoberajúci sa liečbou epilepsie, bipolárnej poruchy):

- Diagnostika.
- Začne liečbu valproátom po negatívnom výsledku tehotenského testu (tzn. tehotenský test z krvnej plazmy).
- Vysvetlí riziká vrodených malformácií a porúch vývinu nervového systému pri užívaní valproátu počas tehotenstva a uistí sa, že im pacientka rozumie.
- Poskytne pacientke Informačnú príručku pre pacientku.
- Poskytne poradenstvo o účinných metódach antikoncepcie a prevencie počatia.
- Každoročne prehodnotí liečbu a ďalej podľa potreby.
- V prípade potreby nastaví pacientku na inú liečbu a vysadí valproát.
- Vyplní a podpíše spolu s pacientkou Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky:
 - na začiatku liečby,
 - raz za rok,
 - keď pacientka požiada o konzultáciu plánovaného alebo neplánovaného tehotenstva.

*Pozri aj odporúčania v časti 4.

- V prípade expozície v tehotenstve odošle pacientku k špecialistovi, ktorý zaisťuje sledovanie tehotenstva a k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii, ktorý stav vyhodnotí a poskytne pacientke rady týkajúce sa expozície počas tehotenstva.

Všeobecný lekár:

- Odošle pacientku k príslušnému špecialistovi, ktorý potvrdí diagnózu epilepsie alebo bipolárnej poruchy a začne liečbu.
- Zaisťuje adekvátny priebeh liečby.
- Pripomenie pacientke potrebu návštevy špecialistu každých 6 mesiacov (alebo podľa odporúčania špecialistu).
- Poskytne kompletne informácie o rizikách užívania valproátu počas tehotenstva a uistí sa, že im pacientka rozumie.
- Poskytne poradenstvo o účinných metódach antikoncepcie a prevencie počatia.
- Ak má pacientka otázky týkajúce sa tehotenstva, odošle ju k špecialistovi.
- Ak je potrebné liečbu zmeniť alebo vysadiť alebo ak sa stav pacientky zhorší, odošle pacientku k špecialistovi.
- Poskytne pacientke Informačnú príručku pre pacientku.

Gynekológ / pôrodník

- Informuje pacientku o účinných metódach antikoncepcie a poskytne poradenstvo na prevenciu počatia.
- Poskytne kompletne informácie o rizikách užívania valproátu počas tehotenstva a uistí sa, že im pacientka rozumie.
- Ak má pacientka otázky týkajúce sa tehotenstva, odošle ju k špecialistovi.
- Ak pacientka otehotnie, odošle ju spolu s partnerom ku špecialistovi v oblasti teratológie, ktorý stav vyhodnotí a poskytne im rady ohľadom expozície v tehotenstve.

Lekárnik:

- Zabezpečí, aby pacientka pri každom vydaní valproátu dostala Kartú pre pacientku. Uistí sa, že pacientka rozumie jej obsahu.
- Pripomenie pacientke informácie o bezpečnosti, vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu.
- Uistí sa, že pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku. Poučí pacientku, že ak by začala plánovať tehotenstvo alebo v prípade podozrenia, že je tehotná, má pokračovať ďalej v užívaní valproátu a musí ihneď navštíviť svojho lekára.
- Vydá valproát v pôvodnom balení s varovaním na vonkajšom obale.

3. PODMIENKY PREDPISOVANIA VALPROÁTU: PROGRAM PREVENIE TEHOTENSTVA

Valproát je účinný na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy. U dievčat v detskom veku a žien vo fertilnom veku musí liečbu valproátom začať a viesť výhradne špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.

Valproát sa nemá predpisovať dievčatám v detskom veku a ženám vo fertilnom veku s výnimkou prípadov, keď iné liečby nie sú účinné alebo tolerované.

Liečbu valproátom je možné u **dievčat v detskom veku a u žien vo fertilnom veku** začať až po splnení podmienok Programu prevencie tehotenstva (uvedené nižšie).

Podmienky Programu prevencie tehotenstva

Predpisujúci lekár musí zabezpečiť, aby:

- U každej pacientky boli vyhodnotené individuálne okolnosti, vrátane diskusie s pacientkou, aby bola zabezpečená jej spolupráca, prediskutované terapeutické možnosti a aby pacientka porozumela rizikám a opatreniam pre ich minimalizáciu.
- Bola u všetkých pacientok vyhodnotená možnosť otehotnenia.
- Pacientka porozumela a potvrdila, že rozumie rizikám vrodených malformácií a porúch vývinu nervového systému, vrátane rozsahu týchto rizík u detí exponovaných valproátu *in utero*.

- Pacientka porozumela nutnosti podstúpiť tehotenský test pred začatím liečby a podľa potreby aj v jej priebehu.
- Pacientka bola poučená o metódach antikoncepcie a bola schopná dodržiavať pokyny zaisťujúce efektívnu antikoncepciu* bez prerušenia počas celej liečby valproátom.
- Pacientka bola poučená o potrebe pravidelného prehodnotenia liečby (minimálne 1× ročne) špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnych porúch).
- Pacientka porozumela nutnosti kontaktovať svojho lekára, ak by začala plánovať tehotenstvo, aby sa ešte pred počatím a vysadením antikoncepcie zaistila včasná diskusia a prechod na alternatívne možnosti liečby.
- Pacientka vedela, že v prípade tehotenstva musí ihneď kontaktovať svojho lekára.
- Pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- Pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky) a podpísala ho.

Tieto podmienky sa vzťahujú aj na ženy, ktoré v súčasnosti nie sú sexuálne aktívne, ak predpisujúci lekár vyhodnotí, že nemá presvedčivé dôkazy o nemožnosti otehotnenia.

4. LIEČBA PACIENTOK VALPROÁTOM

A. PACIENTKA – PRVÁ PRESKRIPCIA

Ak po lekárskom vyšetrení pacientky zvažujete predpísanie valproátu po prvýkrát, postupujte nasledovne:

Najskôr:

- 1. Uistite sa, že liečba valproátom je pre vašu pacientku vhodná:**
 - » je nutné potvrdiť, že iná liečba je neúčinná alebo nie je tolerovaná.
- 2. Pacientke/rodičom/opatrovateľom/zákonným zástupcom pacientky vysvetlite nasledujúce informácie a uistite sa, že im plne porozumeli:**
 - » pred začatím liečby je nutné vylúčiť tehotenstvo negatívnym výsledkom tehotenského testu (tzn. tehotenský test z krvnej plazmy), ktorý zopakujte podľa potreby aj neskôr,
 - » rizikám tehotenstva spojeným so základným ochorením,
 - » špecifickým rizikám valproátu pri jeho užívaní počas tehotenstva,
 - » nutnosti používať účinnú antikoncepciu bez prerušenia, počas celej liečby valproátom s cieľom zabrániť neplánovanému tehotenstvu,
 - » potrebe pravidelnej kontroly liečby pacientky špecialistom (minimálne raz ročne),
 - » potrebe v prípade tehotenstva sa ihneď skontaktovať so svojím lekárom.
- 3. Odporúčania pri predpisovaní valproátu dievčatám v detskom veku:**
 - » Zvážte najvhodnejší čas na rady o metódach kontroly počatia a prevencie tehotenstva (v prípade potreby pošlite pacientku na konzultáciu k špecialistovi).
 - » Vysvetlite riziko vrodených malformácií a vývinových porúch nervového systému rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom (a pacientke v závislosti od jej veku).
 - » Vysvetlite rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom (a pacientke v závislosti od jej veku), že je nutné navštíviť

*Je nutná minimálne jedna účinná metóda antikoncepcie (ideálne metóda nezávislá od používateľky, ako napr. vnútromaternicové teliesko alebo implantát) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. V každom jednotlivom prípade je pri výbere antikoncepčnej metódy nutné vyhodnotiť individuálne okolnosti a zapojiť pacientku do diskusie, aby sa zaistila jej zainteresovanosť a dodržiavanie zvolených opatrení. Pacientka s amenoreou musí taktiež dodržiavať pokyny o účinnej antikoncepcii.

špecialistu ihneď, ako dievča liečené valproátom začne menštruovať.

- » Prehodnocujte potrebu liečby valproátom minimálne raz za rok a zvážte alternatívne možnosti liečby u dievčat, ktoré už menštruujú.
- » Zvážte všetky alternatívne možnosti liečby u dievčat, skôr ako dosiahnu dospelosť.

Následne je potrebné poskytnúť pacientkam doplňujúce informácie:

4. Predpisujúci lekári: odovzdajú Informačnú príručku pre pacientku svojej pacientke alebo jej rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom.

5. Lekárnici:

- » Zabezpečia, aby pacientka pri každom novom vydaní valproátu dostala Kartu pre pacientku a že rozumie jej obsahu.
- » Požiadajú pacientku, aby si kartu ponechala.
- » Pripomenú pacientke informácie o bezpečnosti vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu.
- » Uistia sa, že pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku. Poučia pacientku, aby v prípade, že plánujú tehotenstvo alebo v prípade podozrenia, že sú tehotné, valproát nevyasadili a aby ihneď navštívili svojho lekára.
- » Vydajú valproát v pôvodnom balení s varovaním na vonkajšom obale.

Na záver:

6. Lekári (špecialisti):

Vyplnia a podpíšu spolu so svojou pacientkou alebo jej rodičmi/zákonnými zástupcami Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky:

- » Cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne porozumela rizikám a odporúčaniam spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva.
- » Jeden výtlačok podpísaného formuláru ponechajte v zdravotnej dokumentácii pacientky (elektronickú kópiu, ak je to možné) a druhý odovzdajte pacientke alebo jej rodičom/zákonným zástupcom.

7. Naplánujú prehodnotenie potreby liečby, keď pacientka začne plánovať tehotenstvo alebo keď bude schopná otehotnieť.

B. ŽENY VO FERTILNOM VEKU NEPLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

Ak po lekárskom vyšetrení pacientky zvažujete obnovenie liečby valproátom, postupujte nasledovne:

Najskôr:

1. Uistite sa, že liečba valproátom je pre vašu pacientku vhodná:

- » je nutné potvrdiť, že iná liečba je neúčinná alebo ju pacientka netoleruje,
- » zaistíte pravidelné (minimálne raz za rok) prehodnotenie liečby.

2. Pacientke vysvetlite nasledujúce informácie a uistite sa, že plne porozumie:

- » rizikám pre tehotenstvo v súvislosti so základným ochorením,
- » rizikám spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva,
- » nutnosti používať účinnú antikoncepciu bez prerušenia, počas celej liečby valproátom, aby sa predišlo neplánovanému tehotenstvu; v prípade potreby zvážte tehotenský test (tehotenský test z krvnej plazmy),
- » nutnosti ihneď navštíviť lekára v prípade tehotenstva,
- » nutnosti pravidelného prehodnotenia liečby (minimálne raz ročne).

3. Prediskutujte metódy účinnej antikoncepcie a prípadne pacientke odporučte konzultáciu u špecialistu.

Následne je potrebné poskytnúť pacientkam ďalšie informácie:

4. Predpisujúci lekár:

Odovzdá Informačnú príručku pre pacientku svojej pacientke alebo jej rodičom/zákonnému zástupcovi/opatrovateľovi.

5. Lekárnici:

- » Zabezpečia, aby pacientka pri každom novom vydaní valproátu dostala Kartu pre pacientku a že rozumie jej obsahu.
- » Požiadajú pacientku, aby si kartu ponechala.
- » Pripomenú pacientke informácie o bezpečnosti vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu.
- » Zabezpečia, aby pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- » Poučia pacientky, aby v prípade podozrenia, že sú tehotné, valproát nevysadili a aby ihneď navštívili svojho lekára.
- » Vydajú valproát v pôvodnom balení s varovaním na vonkajšom obale.

Na záver

6. Lekári (špecialisti):

Vyplnia a podpíšu spolu so svojou pacientkou alebo jej rodičmi/zákonnými zástupcami/ opatrovateľmi Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky:

- » Cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne porozumela rizikám a odporúčaniam spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva.
- » Jeden výtlačok podpísaného formuláru ponechajte v zdravotnej dokumentácii pacientky (elektronickú kópiu, ak je to možné) a druhý odovzdajte pacientke alebo jej rodičom/zákonným zástupcom/ opatrovateľom.

7. Naplánujú prehodenie liečby, keď pacientka začne plánovať tehotenstvo.

C. ŽENY VO FERTILNOM VEKU PLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

Najskôr:

1. Pripomeňte pacientke riziká vrodených chýb a vývinových porúch a uistite sa, že im rozumie.

- » Informujte pacientku, že vrodené chyby a vývinové poruchy môžu byť závažné, ak sa valproát užíva počas tehotenstva.
- » Užívanie kyseliny listovej pred otehotnením môže znížiť riziko defektov neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť pri každom tehotenstve. Avšak dostupné údaje nenaznačujú, že užívaním kyseliny listovej je možné predísť vrodeným defektom a malformáciám súvisiacim s užívaním valproátu.
- » Informujte pacientku aj o rizikách nedostatočne liečených epileptických záchvatov alebo bipolárnej poruchy.

2. Nastavte pacientku na inú liečbu a valproát vysadte, ak je to možné:

- » Prečítajte si časť 5 tejto príručky, kde sa popisuje zmena liečby a vysadenie valproátu.
- » Požiadajte svoju pacientku, aby neprestala používať antikoncepciu, pokiaľ nie je liečba zmenená.
- » Všeobecní lekári by mali pacientke odporučiť návštevu špecialistu, aby mohla byť liečba zmenená a valproát vysadený.

3. Pacientke odporučte konzultáciu u špecialistu, ktorý poskytuje poradenstvo pred počatím.

4. Poučte svoju pacientku, aby sa v prípade podozrenia, že je tehotná alebo ak je tehotná, ihneď obrátila na svojho gynekológa a špecialistu.

- » Je potrebné začať tehotenstvo adekvátne monitorovať.
- » Monitoring zahŕňa prenatálne sledovanie s cieľom odhaliť možné defekty neurálnej trubice alebo iné malformácie.

- » Ak má pacientka otázky týkajúce sa tehotenstva, odošlite ju spolu s jej partnerom k špecialistovi so skúsenosťami v oblasti teratológie, ktorý stav vyhodnotí a poskytne im rady týkajúce sa expozície počas tehotenstva.

Následne je potrebné poskytnúť pacientkam doplňujúce informácie.

5. Predpisujúci lekár: odovzdá Informačnú príručku pre pacientku svojej pacientke alebo jej rodičom / zákonnému zástupcovi/opatrovateľovi.

6. Lekárnici:

- » Zabezpečia, aby pacientka pri každom novom vydaní valproátu dostala Kartu pre pacientku a že rozumie jej obsahu.
- » Požiadajú pacientku, aby si kartu ponechala.
- » Pripomenú pacientke informácie o bezpečnosti vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu.
- » Zabezpečia, aby pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- » Poučia pacientky, aby v prípade, že začnú plánovať tehotenstvo alebo v prípade podozrenia, že sú tehotné, valproát neprestali užívať a aby navštívili svojho lekára.
- » Vydajú valproát v pôvodnom balení s varovaním na vonkajšom obale.

Na záver

7. Lekári (špecialisti):

Vyplnia a podpíšu spolu so svojou pacientkou alebo jej rodičmi/zákonnými zástupcami/opatrovateľmi Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky:

- » Cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne porozumela rizikám a odporúčaniam spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva.
- » Jeden výtlačok podpísaného formuláru ponechajte v zdravotnej dokumentácii pacientky (elektronickú kópiu, ak je to možné) a druhý odovzdajte pacientke alebo jej rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom.

D. ŽENA S NEPLÁNOVANÝM TEHOTENSTVOM

Najskôr:

1. Zaisťte neodkladnú konzultáciu so svojou pacientkou s cieľom čo najskôr prehodnotiť jej liečbu.

2. Vysvetlite pacientke, prečo má pokračovať v liečbe, kým vás nenavštívi.

- » Ak jej nemôžete na základe zhodnotenia aktuálnej situácie poskytnúť iné rady.

3. Nastavte pacientku na inú alternatívnu liečbu a valproát vysadte, ak je to možné:

- » Prečítajte si časť 5 tejto príručky o zmene liečby a vysadení valproátu.

4. Uistite sa, že vaša pacientka:

- » plne rozumie rizikám spojeným s užívaním valproátu a
- » zväzťe ďalšie poradenstvo.

5. Začnite špeciálny prenatálny monitoring

- » To znamená začať zodpovedajúce monitorovanie tehotenstva zahŕňajúce detekciu možných porúch neurálnej trubice alebo iných malformácií.
- » Pacientku a jej partnera odošlite k špecialistovi so skúsenosťami z oblasti teratológie, ktorý stav vyhodnotí a poskytne im rady týkajúce sa expozície počas tehotenstva.

6. Všeobecní lekári majú odoslať svoje pacientky k špecialistovi, ktorý nastaví pacientky na inú alternatívnu liečbu a vysadí valproát.

Následne je potrebné poskytnúť pacientkam doplňujúce informácie:

7. Lekár predpisujúci valproát: odovzdajte pacientke/jej rodičom/zákonným zástupcom / opatrovateľom Informačnú príručku pre pacientku.

8. Lekárnici:

- » Zabezpečia, aby pacientka pri každom novom vydaní valproátu dostala Kartú pre pacientku a že rozumie jej obsahu.
- » Požiadajú pacientku, aby si kartu ponechala.
- » Pripomenú pacientke informácie o bezpečnosti.
- » Zabezpečia, aby pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- » Poučia pacientky, aby valproát neprestali užívať a aby okamžite navštívili svojho lekára.
- » Vydajú valproát v pôvodnom balení s varovaním na vonkajšom obale.

Na záver

9. Lekári špecialisti:

Vyplnia a podpíšu spolu so svojou pacientkou alebo jej rodičmi/zákonnými zástupcami/opatrovateľmi Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky:

- » Cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne porozumela rizikám a odporúčaniam spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva.
- » Jeden výťažok podpísaného formuláru ponechajte v zdravotnej dokumentácii pacientky (elektronickú kópiu, ak je to možné) a druhý odovzdajte pacientke alebo jej rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom.

5. UKONČENIE LIEČBY VALPROÁTOM ALEBO PRECHOD NA INÚ LIEČBU

PACIENTKY S BIPOLÁRNOU PORUCHOU

Užívanie valproátu je v tehotenstve kontraindikované.

Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ak nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časť 3 tejto príručky).

Ak pacientka plánuje otehotnieť, musí ju predpisujúci lekár nastaviť na alternatívnu liečbu. Zmena liečby musí byť ukončená pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

Ak pacientka otehotnie, valproát je nutné vysadiť a liečbu zmeniť na inú.

Všeobecné informácie pre pacientky s bipolárnou poruchou:

„Ak je potrebné vysadiť stabilizátory nálady, odporúča sa ich dávku znižovať pomaly, čím sa znižuje riziko relapsu.“¹¹

„Z toho dôvodu je potrebné valproát vysadzovať postupne, v priebehu niekoľkých týždňov, a tým znížiť skorý relaps. V prípade akútnej manickej epizódy u tehotnej ženy užívajúcej valproát sa odporúča oveľa rýchlejšie znižovanie súčasne so zavádzaním alternatívnej terapie.“¹²

Pacientky s epilepsiou

Užívanie valproátu je v tehotenstve kontraindikované. Výnimku predstavujú situácie, keď nie je k dispozícii alternatívna liečba.

Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ak nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časť 3 tejto príručky).

Ak žena plánuje otehotnieť, špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie musí prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Je potrebné vynaložiť všetko úsilie, aby bol prechod na vhodnú alternatívnu liečbu dokončený ešte pred počatím a predtým, ako pacientka prestane používať účinnú antikoncepciu. Ak pacientka otehotnie počas užívania valproátu, je nutné ju ihneď poslať k špecialistovi, ktorý zváži alternatívne možnosti liečby.

Všeobecné informácie pre pacientky s epilepsiou:

Vydané pracovnou skupinou Komisie pre európske záležitosti Medzinárodnej ligy proti epilepsii (CEA-ILAE) a Európskou neurologickou akadémiou (EAN):

- „Liek sa obvyčajne vysadzuje postupne, v priebehu týždňov až mesiacov, čo umožňuje identifikovať pravdepodobnú minimálnu potrebnú dávku v prípade epileptického záchvatu počas vysadzovania lieku.“
- „Prechod z valproátu na alternatívnu liečbu zvyčajne trvá minimálne 2 až 3 mesiace. Nové lieky sa väčšinou zavádzajú postupne, ako prídavná liečba k valproátu. Dosiahnutie potenciálne účinnej dávky novej liečby môže trvať až 6 týždňov; následne sa môžete pokúsiť o postupné vysadenie valproátu.“

Ak aj napriek známym rizikám spojeným s užívaním valproátu počas tehotenstva a po starostlivom zvážení alternatívnej liečby musí tehotná pacientka (alebo pacientka, ktorá plánuje otehotnieť) za výnimočných okolností užívať pri liečbe epilepsie valproát:

- Nebola stanovená žiadna prahová dávka valproátu, ktorá by sa považovala za bezrizikovú. Avšak riziko vrodených väd a vývinových porúch je vyššie pri vyšších dávkach.
- Predpíšte najnižšiu účinnú dávku a rozdeľte dennú dávku valproátu do niekoľkých malých dávok užívaných v priebehu dňa.
- Predpísanie valproátu vo forme lieku s predĺženým uvoľňovaním môže byť vhodnejšie ako iné formy lieku, aby sa vylúčili vysoké hodnoty plazmatických koncentrácií.
- Všetkým pacientkam užívajúcim valproát počas tehotenstva a ich partnerom odporučte návštevu špecialistu so skúsenosťami v oblasti teratológie, ktorý stav vyhodnotí a poskytne im rady týkajúce sa expozície počas tehotenstva.

Literatúra

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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. Weston J, Bromley R., Jackson CF, Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounsoms 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
3. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597-1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. Cohen MJ et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. Jentik J., Bakker MK., Njenhuis 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.
11. 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate – EMA/679681/2017.

Kontaktné údaje:

Convulex, Convulex CR:

G.L. Pharma Slovakia, s. r. o., Stromová 13, 831 01 Bratislava
e-mail: office@gl-pharma.sk, tel.: +421 2 3810 47 48

Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg:
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava
e-mail: bezpecnostliekov@sanofi.com, tel.: +421 233 100 100

Orfiril long:

Desitin Pharma s.r.o., Trojičné námestie 13, 821 06 Bratislava
email: desitin@desitin.sk, tel.: + 421 2 5556 3810

Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg:

Teva Pharmaceuticals Slovakia, s. r. o., ROSUM, Bajkalská 19B, 821 01 Bratislava,
e-mail: safety.sk@teva.sk; tel.: +421 2 5726 7911

Valproát chrono Sandoz 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
SANDOZ d.d. – organizačná zložka, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava,
e-mail: vigilancia.sk@novartis.com, tel.: +421 2 50706111