

Literatúra

1. Weston J, Bromley R., Jackson CF, Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounsoume 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
2. 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.
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. 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
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,
email: office@gl-pharma.sk, tel.: +421 2 3810 47 48

Depakine, Depakine 400 mg/4 ml, Depakine Chrono 500 mg:

Swixx Biopharma, s.r.o., Bratislava,
email: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com, tel.: +421 220 833 600

Orfiril long 150 mg/300 mg/500 mg/1000 mg:

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,
email: safety.sk@teva.sk; tel.: +421 2 5726 7911

PRÍRUČKA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Informácie o rizikách užívania valproátu u žien a tehotných žien. Antikonцепcia a prevencia tehotenstva

Predtým ako predpíšete valproát pacientke, dôkladne si preštudujte túto príručku.

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.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava, tel.: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete hlásiť príslušnému držiteľovi registračného rozhodnutia, kontakty sú uvedené na konci tejto príručky.

OBSAH

Ciel príručky

Zhrnutie

1. Informácie o vrodených malformáciách a neurologických vývinových poruchách

- Vrodené malformácie
- Neurologické vývinové poruchy

2. Úloha rôznych zdravotníckych pracovníkov

3. Podmienky predpisovania valproátu: Program prevencie tehotenstva

4. Liečba pacientok valproátom

- Pacientka – prvá preskripcia
- Ženy vo fertilnom veku neplánujúce tehotenstvo
- Ženy vo fertilnom veku plánujúce tehotenstvo
- Ženy s neplánovaným tehotenstvom

5. Ukončenie liečby valproátom alebo prechod na inú liečbu

- Pacientky s bipolárnou poruchou
- Pacientky s epilepsiou

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 neurologických vývinových **porúch** 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/pôrodníci, pediatri a farmaceuti.

Medzi edukačné materiály pre valproát pripravené priamo pre diev-čatá 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 neploleté 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.

*Ďalšie informácie nájdete v časti 2.

V prípade pacientok neploletých 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 neurologických vývinových porúch.

ŠPECIALISTI, VŠEOBECNÍ LEKÁRI A PEDIATRI*

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

- Liečbu valproátom začnite iba v prípade, že iná vhodná liečba neexistuje.
- Vysvetlite svojej pacientke riziká spojené s užívaním valproátu v priebehu tehotenstva.
- Vysvetlite svojej pacientke, že počas celej liečby valproátom musí bez prerušenia používať účinnú antikoncepciu.
- Pacientke zdôraznite, že vás musí ihneď navštíviť, ak sa bude domnievať, že môže byť tehotná alebo ak otehotnie.

Ženy vo fertilnom veku neplánujúce tehotenstvo

- Pri každej návšteve pacientky znovu prehodnoťte, či je liečba valproátom stále vhodná.
- Pri každej návšteve pacientke pripomeňte riziká spojené s užívaním valproátu počas tehotenstva.
- Pri každej návšteve pacientke pripomeňte, že počas celej liečby valproátom musí bez prerušenia používať účinnú antikoncepciu.
- 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

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

Ženy neplánovane tehotné

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

GYNEKOLÓGOVIA/PÔRODNÍCI*

- Poskytnite pacientke poradenstvo o metódach antikoncepcie a plánovaní tehotenstva.
- Poskytnite pacientke informácie o rizikách užívania valproátu počas tehotenstva.

- 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*

- Zabezpečte, aby bola pacientke vydaná Karta pre pacientku pri každom vydaní lieku obsahujúcom valproát a aby porozumela jej obsahu.
- Pripomeňte pacientke informácie o bezpečnosti vrátane nutnosti používať účinnú antikoncepciu.
- 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 NEUROLOGICKÝCH 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 neurologických vývinových porúch. Tieto riziká sú stručne opísané nižšie.

1. VRODENÉ MALFORMÁCIE

Metaanalýza (zahŕňajúca registre a kohortové štúdie) ukázala, že približne 11 %¹ detí žien s epilepsiou užívajúcich valproát v monoterapii počas tehotenstva malo závažnú vrodenú malformáciu. To predstavuje vyššie riziko závažných malformácií ako v bežnej populácii (asi 2-3 %). Riziko závažných vrodených malformácií u detí exponovaných antiepileptickej polyterapii zahrňujúcej valproát in utero je vyššie ako riziko polyterapie antiepileptikami bez valproátu. Pri monoterapii valproátom je toto riziko závislé od dávky. Dostupné údaje naznačujú, že pri polyterapii zahrňujúcej valproát je riziko závislé od dávky. Stanoviť prahovú dávku, pod ktorou neexistuje žiadne riziko, však nie je možné.

Najčastejšie typy malformácií zahrňajú poškodenia neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rázštep pery a podnebia, kraniostenózu, srdcové, renálne a urogenitálne defekty, poškodenia končatín (vrátane bilaterálnej aplázie vretennej kosti) a mnohopočetné anomálie postihujúce rôzne telesné systémy. Expozícia valproátu in utero môže tiež spôsobiť

- unilaterálnu alebo bilaterálnu poruchu sluchu alebo stratu sluchu, ktoré môžu byť nevratné²
- malformácie oka (vrátane kolobómov, mikroftalmu), ktoré boli hlásené v súvislosti s inými vrodenými malformáciami. Tieto očné malformácie môžu mať vplyv na zrak.

2. NEUROLOGICKÉ VÝVINOVÉ PORUCHY

Údaje ukázali, že expozícia valproátu in utero môže mať nepriaznivé účinky na duševný a fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že keď sa valproát podáva v monoterapii, riziko neurologických vývinových porúch (vrátane autizmu) závisí od dávky, ale na základe dostupných údajov nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou neexistuje žiadne riziko. Keď sa valproát podáva v polyterapii s inými antiepileptikami počas gravidity, riziko neurologických vývinových porúch sa u potomkov v porovnaní s rizikom u detí z bežnej populácie alebo u detí narodených neliečeným matkám s epilepsiou tiež významne zvýšilo.

Presné gestačné obdobie rizikové pre tieto účinky je nejasné a nemožno vylúčiť možnosť tohto rizika počas celého tehotenstva. Štúdie³⁻⁶ u detí predškolského veku ukazujú, že až do 30-40 % detí s anamnézou expozície valproátu v monoterapii 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. Inteligenčný kvocient (IQ) meraný u detí školského veku (6 rokov) s anamnézou expozície valproátu in utero bol v priemere o 7 až 10

*Ďalšie informácie nájdete v časti 2.

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 z populačnej štúdie ukazujú, že deti s anamnézou expozície valproátu in utero majú v porovnaní s neexponovanou populáciou v štúdií⁸ zvýšené riziko porúch autistického spektra (približne 3-násobne) a detského autizmu (približne 5-násobne).

Dostupné údaje z inej populačnej štúdie ukazujú, že u detí s anamnézou expozície valproátu in utero je zvýšené riziko rozvoja príznakov poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD) (približne 1,5-násobne) v porovnaní s neexponovanou skupinou v štúdií⁹.

2. ÚLOHA RÔZNYCH ZDRAVOTNÍCKÝCH 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 a informujte ju, že príručka je dostupná aj online na www.sukl.sk /bezpečnosť liekov/ edukačné materiály.
- 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.
- V prípade expozície v tehotenstve odošle pacientku k špecialistovi, ktorý zaistí sledovanie tehotenstva a k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii, ktorý stav vyhodnotí a poskytne pacientke rady týkajúce sa expozície počas tehotenstva.

Všeobecný lekár / pediater:

- Odošle pacientku k príslušnému špecialistovi, ktorý potvrdí diagnózu epilepsie alebo bipolárnej poruchy a začne liečbu.
- Zaistí adekvátny priebeh liečby.
- Pripomenie pacientke potrebu návštevy špecialistu každých 6 mesiacov (alebo podľa odporúčania špecialistu).
- Poskytne kompletné 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 a pripomenie, že príručka pre pacientku je dostupná aj online na www.sukl.sk /bezpečnosť liekov/ edukačné materiály.

Gynekológ / pôrodník

- Informuje pacientku o účinných metódach antikoncepcie a poskytne poradenstvo na prevenciu počatia.
- Poskytne kompletné 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 Kartu 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 a pripomenie, že príručka pre pacientku je dostupná aj online na www.sukl.sk /bezpečnosť liekov/ edukačné materiály.
- 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.

*Pozri aj odporúčania v časti 4.

PODMIENKY PREDPISOVANIA VALPROÁTU: PROGRAM PREVENIE TEHOTENSTVA

Valproát je účinný na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy. U dievčat v detskom veku a žien vo fertlilnom 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 fertlilnom 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 fertlilnom 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 rozsa- hu 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 1x 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 kontakto- vať svojho lekára.
- Pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- Pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravi- delnom 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 presved- čivé dôkazy o nemožnosti otehotnenia.

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

4. LIEČBA PACIENTOK VALPROÁTOM

A. PACIENTKA – PRVÁ PRESKRIPCIA

Ak po lekárskom vyšetrení pacientky zvažujete predpísanie valproá- tu po prvýkrát, postupujte nasledovne:

Najskôr:

- Uistíte 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 vý- sledkom tehotenského testu (tzn. tehotenský test z krvnej plaz- my), 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 teho- tenstvu,
- potrebe pravidelnej kontroly liečby pacientky špecialistom (mini- málne raz ročne),
- potrebe v prípade tehotenstva sa ihneď skontaktovať so svojim lekárom.

3. Odporúčania pri predpisovaní valproátu dievčatám v det- skom veku:

- zväzte 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 ner- vového systému rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom (a pacientke v závislosti od jej veku),
- vysvetlite rodičom/zákonným zástupcom/opatrovateľom (a pa- cientke v závislosti od jej veku), že je nutné navštíviť špecialistu ihneď, ako dievča liečené valproátom začne menštruovať,
- prehodnocujte potrebu liečby valproátom minimálne raz za rok a zväzte alternatívne možnosti liečby u dievčat, ktoré už men- štruujú,
- zväzte všetky alternatívne možnosti liečby u dievčat, skôr ako do- siahnu dospelosť.

Následne je potrebné poskytnúť pacientkam doplňujúce infor- mácie:

4. Predpisujúci lekári: odovzdajú Informačnú príručku pre paci- entku svojej pacientke alebo jej rodičom/zákonným zástup- com/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 a pripomenú jej, že príručka pre pacientku je dostupná aj online na www.sukl.sk / bezpečnosť liekov / edukačné materiály,
- poučia pacientky, aby v prípade, že plánujú tehotenstvo alebo 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/zá- konnými zástupcami Formulár na potvrdenie o pravidelnom infor- movaní pacientky:

- cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne poro- zumela 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 zá- stupcom.

7. Naplánujú prehodnotenie potreby liečby, keď pacientka zač- ne plánovať tehotenstvo alebo keď bude schopná otehot- nieť.

B. ŽENY VO FERTILNOM VEKU NEPLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

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

Najskôr:

- Uistíte sa, že liečba valproátom je pre vašu pacientku vhodná.**
 - je nutné potvrdiť, že iná liečba je neúčinná alebo ju pacientka ne- toleruje,
 - 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 teho- tenstvu; v prípade potreby zväzte tehotenský test (tehotenský test z krvnej plazmy),
- nutnosti ihneď navštíviť lekára v prípade tehotenstva,
- nutnosti pravidelného prehodnotenia liečby (minimálne raz roč- ne).

3. Prediskutujte metódy účinnej antikoncepcie a prípadne pa- cientke 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,
- uistia sa, že pacientka dostala Informačnú príručku pre pacient- ku a pripomenú jej, že príručka pre pacientku je dostupná online na www.sukl.sk / bezpečnosť liekov / edukačné materiály, poučia pacientky, aby v prípade podozrenia, že sú tehotné, valproát ne- vysadili 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/zá- konnými zástupcami/ opatrovateľmi Formulár na potvrdenie o pra- videlnom informovaní pacientky:

- cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne poro- zumela 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 zá- stupcom/ opatrovateľom.

7. Naplánujú prehodnotenie liečby, keď pacientka začne pláno- vať tehotenstvo.

C. ŽENY VO FERTILNOM VEKU PLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

Najskôr:

1. Pripomeňte pacientke riziká vrodených chýb a neurologic- kých 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 ky- seliny listovej je možné predísť vrodeným defektom a malformá- ciám súvisiacim s expozíciou valproátu in utero¹⁰,
- Informujte pacientku aj o rizikách nedostatočne liečených epi- leptických 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 antikoncep- ciu, pokiaľ nie je liečba zmenená.
- všeobecní lekári by mali pacientke odporučiť návštevu špecialis- tu, aby mohla byť liečba zmenená a valproát vysadený.

3. Pacientke odporučte konzultáciu u špecialistu, ktorý posky- tuje poradenstvo pred počatím.

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

- je potrebné začať tehotenstvo adekvátne monitorovať,
- monitoring zahŕňa prenatálne sledovanie s cieľom odhaliť mož- né 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 teratoló- gie, ktorý stav vyhodnotí a poskytne im rady týkajúce sa expozí- cie počas tehotenstva.

Následne je potrebné poskytnúť pacientkam doplňujúce infor- mácie.

5. Predpisujúci lekár: odovzdá Informačnú príručku pre pacientku svojej pacientke alebo jej rodičom / zákonnému zá- stupcovi/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,
- uistia sa, že pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku a pripomenú jej, že príručka pre pacientku je dostupná online na www.sukl.sk / bezpečnosť liekov / edukačné materiály,
- poučia pacientky, aby v prípade, že začnú plánovať tehotenstvo alebo v prípade podozrenia, že sú tehotné, valproát neprestali užívať a aby ihneď 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/zá- konnými zástupcami/opatrovateľmi Formulár na potvrdenie o pra- videlnom informovaní pacientky:

- cieľom tohto formuláru je zaistiť, aby vaša pacientka plne poro- zumela 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 zá- stupcom/opatrovateľom.

D. ŽENA S NEPLÁNOVANÝM TEHOTENSTVOM

Najskôr:

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

2. Vysvetlíte 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. Uistíte sa, že vaša pacientka:

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

5. Začnite špeciálny prenatalny 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 Kartu pre pacientku a že rozumie jej obsahu,
- požiadajú pacientku, aby si kartu ponechala,
- pripomenú pacientke informácie o bezpečnosti,
- uistia sa, že pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku a pripomenú jej, že príručka pre pacientku je dostupná online na www.sukl.sk / bezpečnosť liekov / edukačné materiály,
- 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 výtlačok 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 lígy proti epilepsii (CEA-ILAE) a Európskou neurologickou akadémiou (EAN):

- „Liek sa obyčajne 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 vrodenných chýb 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.