



Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní ziskanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytnú. Postup pre hlásenie nežiaducich účinkov je uvedený na konci tejto príručky.

PRÍRUČKA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Táto príručka bola pripravená ako súčasť opatrení na minimalizáciu rizík liekov s obsahom valproátu a jej cieľom je informovať ošetrojúcich lekárov, ktorí predpisujú valproát ženám v reprodukčnom veku a počas tehotenstva.

Okrem známeho rizika vrodených malformácií u detí vystavených účinku valproátu počas tehotenstva, vám táto príručka poskytne aktuálne informácie o rizikách výskytu vývojových neurologických ochorení u detí, ktorých matky užívali počas tehotenstva valproát.

Príručka sa má používať spolu s Informačným letákom pre pacientku užívajúcu valproát a s Potvrdením o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve. Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve musíte podpísať vy aj pacientka.

Preďtým ako predpíšete valproát si, prosím, prečítajte celý Súhrn charakteristických vlastností lieku, aby ste sa o valproáte dozvedeli viac.

ČO BY STE MALI VEDIĚT O RIZIKÁCH SPOJENÝCH S PODÁVANÍM KYSELINY VALPROOVEJ ŽENÁM

VALPROÁT obsahuje kyselinu valproovú, liečivo so známymi teratogénnymi účinkami, ktoré môže spôsobiť kongenitálne malformácie. Dostupné údaje tiež preukázali, že expozícia valproátu v maternici sa môže spájať so zvýšeným rizikom vývojových porúch. Tieto riziká sú stručne popísané nižšie.

1. KONGENITÁLNE MALFORMÁCIE

Údaje odvodené z metaanalýzy (vrátane registrov a kohortových štúdií) preukázali, že 10,73% detí žien s epilepsiou, ktoré boli počas tehotenstva liečené valproátom v monoterapii, majú vrodené malformácie (95% CI: 8,16 -13,29), čo predstavuje vyššie riziko veľkých malformácií v porovnaní s celkovou populáciou, kde je riziko asi 2–3%! Dostupné údaje preukázali, že riziko závisí od dávky lieku. Pri vyšších dávkach (nad 1 g denne) je riziko vyššie. Prahovú dávku, pod ktorou neexistuje žiadne riziko, nie je možné na základe dostupných údajov určiť.

Najčastejšie typy malformácií zahŕňajú defekty neurálnej trubice, faciálny dysmorfizmus, rászstep pery a podnebia, kraniostenózu, kardiálne, renálne a urogenitálne defekty, defekty končatín (vrátane bilaterálnej aplázie vretennej kosti) a viacnásobné anomálie rôznych orgánových systémov.

2. VÝVOJOVÉ PORUCHY

Expozícia valproátu počas vnútro maternicového vývoja môže mať nežiaduce účinky na mentálny a fyzický vývoj exponovaného dieťaťa. Zdá sa, že riziko závisí od dávky lieku ale prahová dávka, pod ktorou neexistuje žiadne riziko, sa na základe dostupných údajov nedá stanoviť. Presný gestačný vek rizika týchto účinkov nie je jasný a možnosť, že takéto riziko existuje počas celého tehotenstva sa nedá vylúčiť.

Štúdie²⁻⁵ s deťmi predškolského veku, ktorých matky užívali počas tehotenstva valproát, preukázali až u 30–40% detí oneskorenie skorých vývojových fáz, ako je oneskorený začiatok reči a chôdze, nižšie intelektuálne schopnosti, slabé jazykové schopnosti (reč a porozumenie) a problémy s pamäťou.

Inteligentný kvocient (IQ) meraný u školákov (vek 6 rokov), s anamnézou expozície valproátom počas tehotenstva, bol priemerne o 7–10 bodov nižší ako u detí, ktorých matky užívali počas tehotenstva iné antiepileptikum⁹. Aj keď sa vplyv iných faktorov nedá vylúčiť, existuje dôkaz, že riziko poškodenia intelektu u detí exponovaných valproátu počas tehotenstva nemusí závisieť od IQ matky.

Údaje o dlhodobých následkoch sú obmedzené.

Dostupné údaje ukazujú, že u detí exponovaných valproátu počas tehotenstva je zvýšené riziko porúch autistického spektra (približne trojnásobne) a riziko detského autizmu (približne päťnásobne), v porovnaní s celkovou populáciou štúdie⁷.

Obmedzené údaje naznačujú, že u detí exponovaných valproátu počas vnútro maternicového vývoja môže pravdepodobnejšie dôjsť k rozvoju symptómov porúch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD),⁸.

Liečba pacientok valproátom

A. PRVÉ PREDPÍSANIE VALPROÁTU DIEVČAŤU

Ak po medicínskom vyšetrení zvažujete predpísanie valproátu pacientke:

- Uistite sa, že liečba je pre pacientku vhodná (t.j. akákoľvek iná liečba už bola vyskúšaná a zlyhala).
- Prediskutujte s pacientkou a rodinnými príslušníkmi/opatrovatelmi nasledovné body:
 - riziká pre tehotenstvo, ktoré sa spájajú s existujúcim ochorením,
 - riziká súvisiace s liečbou, vrátane rizík súvisiacich s podávaním valproátu v prípade tehotenstva,
 - nutnosť používať účinnú metódu antikoncepcie, aby sa zabránilo neplánovanému tehotenstvu,
 - potrebu pravidelného prehodnocovania liečby.
- Vo vhodnom čase poskytnite rady o účinných metódach antikoncepcie a ak je to potrebné, odporučte pacientke návštevu gynekológa.
- Uistite sa, že pacientka/rodinní príslušníci/opatrovatelia pacientky porozumeli potenciálnym následkom užívania lieku počas tehotenstva a adekvátne porozumeli rizikám.
- Boli vytvorené dva dokumenty, ktoré vám pomôžu:
 - Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát (príloha 1), ktorá sumarizuje bezpečnostné informácie o teratogénnych účinkoch valproátu a zdôrazňuje dôležité body v manažmente liečby:
 - prečítajte si ju, môže vám pomôcť vysvetliť pacientke dôležité informácie,
 - jednu kópiu informačného letáku dajte pacientke.
 - Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve (príloha 2):
 - je potrebný podpis pacientky a/alebo jej zákonného zástupcu
 - jednu kópiu potvrdenia dajte pacientke a/alebo jej zákonnému zástupcovi.
 - Podpísanú kópiu potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve archivujte v zdravotnej karte pacientky.
- Upozornite pacientku, aby vás okamžite kontaktovala ak otehotnie alebo sa domnieva, že môže byť tehotná.
- Naplánujte prehodnotenie liečby, keď pacientka dosiahne plodný vek.

B. ŽENY VO FERTILNOM VEKU NEPLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

Ak po medicínskom vyšetrení zvažujete predpísanie valproátu pacientke:

- Uistite sa, že liečba je pre pacientku vhodná (t.j. akákoľvek iná liečba už bola vyskúšaná a zlyhala).
- Prediskutujte s pacientkou nasledovné body:
 - riziká pre tehotenstvo spojené s existujúcim ochorením,
 - riziká súvisiace s liečbou, vrátane rizík súvisiacich s užívaním valproátu v prípade tehotenstva,
 - nutnosť používať účinnú metódu antikoncepcie, aby sa zabránilo neplánovanému tehotenstvu,
 - potrebu pravidelného prehodnocovania liečby.
- Posúďte dôležitosť prekonceptného poradenstva.
- Uistite sa, že pacientka porozumela potenciálnym rizikám pre dieťa, vyplývajúcim z užívania valproátu v tehotenstve, adekvátne rizikám rozumie a súhlasí so splnením podmienok týkajúcich sa tehotenstva.

Pripravili sme nasledovné dokumenty, ktoré vám pomôžu:

- Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát (príloha 1), ktorá sumarizuje bezpečnostné informácie o teratogénnych účinkoch valproátu a zdôrazňuje najdôležitejšie body v manažmente liečby
 - jednu kópiu dokumentu dajte pacientke.
- Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve (príloha 2):
 - potvrdenie má byť podpísané pacientkou,
 - jednu kópiu dajte pacientke.
- Podpísanú kópiu potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve archivujte v zdravotnej karte pacientky.
- Upozornite pacientku, aby vás kontaktovala
 - ak otehotnie alebo ak sa domnieva, že môže byť tehotná,
 - v prípade výskytu akýchkoľvek vedľajších účinkov súvisiacich s jej liečbou.

C. ŽENY VO FERTILNOM VEKU PLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

- Upozornite pacientku na riziko teratogénneho účinku valproátu a riziko výskytu vývojových porúch, ktoré môžu závažne ovplyvniť zdravotný stav dieťaťa, ale aj o rizikách neliečenej epilepsie alebo bipolárnej poruchy.
- Prehodnotte prínosy/riziká liečby valproátom v ktorejkoľvek indikácii:
 - zvažte, či je možné liečbu ukončiť alebo zmeniť na inú alternatívu,
 - ak sa po ďalšom starostlivom zvážení rizík a prínosov liečby valproátom, rozhodnete v liečbe pokračovať, odporúča sa dennú dávku rozdeliť do niekoľkých malých dávok, ktoré pacientka užije v priebehu dňa, v najnižšej možnej účinnej dávke. Môžete uprednostniť použitie liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním pred inými liekovými formami,
 - užívanie valproátu samotného aj užívanie valproátu spolu s inými liekmi je spojené s výskytom vrodených malformácií. Dostupné údaje naznačujú, že polyterapia epilepsie, zahŕňajúca podávanie valproátu sa spája s vyšším rizikom porúch u detí ako v prípade monoterapie valproátom.
 - Podávanie kyseliny listovej môže vo všeobecnosti znížiť riziko defektov neurálnej trubice ale dôkazy nenaznačujú, že znižuje riziko vrodených defektov spojených s užívaním valproátu počas tehotenstva.
- Zvážte odoslanie pacientky na prekonceptné poradenstvo.
- Uistite sa, že pacientka porozumela potenciálnym rizikám pre tehotenstvo a adekvátne rizikám rozumie
 - dajte pacientke Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát (príloha 1), ktorá sumarizuje riziká užívania valproátu.
 - Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve (príloha 2):
 - potvrdenie má byť podpísané vami a pacientkou,
 - jednu kópiu dajte pacientke.
- Podpísanú kópiu potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve archivujte v zdravotnej karte pacientky.
- Odporučte pacientke, aby v prípade ak otehotnie alebo ak sa domnieva, že otehotnela, čo najskôr kontaktoval svojho lekára, aby sa začalo tehotenstvo náležite monitorovať, vrátane prenatálneho monitoringu na detekciu možného výskytu defektov neurálnej trubice alebo iných malformácií.

D. ŽENY S NEPLÁNOVANÝM TEHOTENSTVOM

- Naplánujte si bezodkladnú konzultáciu s pacientkou, aby ste čo najskôr ako je možné prehodnotili liečbu opätovným posúdením prínosov a rizík užívania valproátu.
- Povedzte pacientke, aby liečbu až do návštevy u vás nemenila, pokiaľ jej nebudete môcť poskytnúť ďalšie rady na základe vášho zhodnotenia situácie.
 - Ak sa po ďalšom starostlivom zvážení rizík a prínosov liečby valproátom rozhodnete v liečbe pokračovať, odporúča sa dennú dávku rozdeliť do niekoľkých malých dávok, ktoré pacientka užije v priebehu dňa, v najnižšej novej účinnej dávke. Môžete uprednostniť použitie liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním pred inými formami liečby,
 - užívanie valproátu samotného aj užívanie valproátu spolu s inými liekmi je spojené s výskytom vrodených malformácií. Dostupné údaje naznačujú, že polyterapia epilepsie, vrátane podávania valproátu sa spája s vyšším rizikom porúch u detí ako v prípade monoterapie valproátom,
 - podávanie kyseliny listovej môže vo všeobecnosti znížiť riziko výskytu defektov neurálnej trubice ale dôkazy nenaznačujú, že znižuje riziko vrodených defektov spojených s podávaním valproátu počas tehotenstva.
 - Uistite sa, že:
 - vaša pacientka skutočne pochopila riziká spojené s užívaním valproátu počas tehotenstva,
 - vaša pacientka dostala Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát (príloha 1)
 - vaša pacientka dostala podpísané Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve (príloha 2),
 - jedna kópia podpísaného potvrdenia je archivovaná v zdravotnej dokumentácii pacientky.
- Zabezpečte špeciálny prenátálny monitoring na detekciu možného výskytu defektov neurálnej trubice alebo iných malformácií.

Zhrnutie

A. PRVÉ PREDPÍSANIE VALPROÁTU DIEVČAŤU

1. **Vysvetlite potenciálne riziká samotného ochorenia pre nenarodené dieťa a riziká spojené s používaním valproátu sodného v tehotenstve.**
2. **Zhodnoťte potrebu liečby valproátom sodným.**
3. **Informujte pacientku o nutnosti používať účinnú antikoncepciu, hneď ako to bude aktuálne.**
4. **Uistite sa, že pacientka dostala Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát a podpísala Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve.**
5. **Zabezpečte, aby bola jedna podpísaná kópia Potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve založená v zdravotnej dokumentácii pacientky.**
6. **Ak prichádza do úvahy možnosť otehotnenia, odporučte pacientke, aby vás okamžite kontaktovala, ak otehotnie alebo ak by si myslela, že môže byť tehotná.**

B. ŽENY VO FERTILNOM VEKU NEPLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

1. **Vysvetlite potenciálne riziká liečby a riziká neliečeného ochorenia pre nenarodené dieťa.**
2. **Posúďte potrebu liečby valproátom.**
3. **Informujte pacientku o nutnosti používať účinnú antikoncepciu.**
4. **Uistite sa, že pacientka dostala Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát a podpísala Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve.**
5. **Zabezpečte, aby bola jedna podpísaná kópia Potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve archivovaná v zdravotnej dokumentácii pacientky.**
6. **Odporučte pacientke, aby vás okamžite kontaktovala, ak otehotnie alebo ak by si myslela, že môže byť tehotná.**

C. ŽENY VO FERTILNOM VEKU PLÁNUJÚCE TEHOTENSTVO

1. **Vysvetlite potenciálne riziká samotného ochorenia pre nenarodené dieťa, nezávisle od rizík samotného valproátu.**
2. **Prehodnoťte prínosy/riziká liečby.**
3. **Upravte aktuálnu liečbu.**
4. **Odporučte pacientke, aby vás okamžite kontaktovala ak otehotnie alebo ak by si myslela, že môže byť tehotná.**
5. **Uistite sa, že pacientka dostala Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát a podpísala Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve.**
6. **Zabezpečte, aby bola jedna podpísaná kópia Potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve archivovaná v zdravotnej dokumentácii pacientky.**

D. ŽENY S NEPLÁNOVANÝM TEHOTENSTVOM

1. **Upozornite pacientku, aby pokračovala v liečbe až pokiaľ vás nenavštívi.**
2. **Naplánujte bezodkladnú návštevu.**
3. **Prehodnoťte prínosy/riziká liečby.**
4. **Uistite sa, či pacientka porozumela rizikám spojeným s užívaním valproátu v tehotenstve.**
5. **Uistite sa, že pacientka dostala Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát a podpísala Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách liečby valproátom v tehotenstve.**
6. **Zabezpečte, aby bola jedna podpísaná kópia Potvrdenia o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve archivovaná v zdravotnej dokumentácii pacientky.**

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. 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.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. 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
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/ Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

HLÁSENIE NEŽIADUCICH ÚČINKOV

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete nahlásiť priamo na adresu:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania a farmakovigilancie,

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

tel.: + 421 2 507 01 206,

fax: + 421 2 507 01 237,

webová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Nahlásením nežiaducich účinkov môžete prispieť k získaniu informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Prílohy

1. Informačný leták pre pacientku užívajúcu valproát.
2. Potvrdenie o informovaní pacientky o rizikách užívania valproátu v tehotenstve.

Ak by ste potrebovali ďalšie edukačné materiály, kontaktujte, prosím, držiteľov / zástupcov držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov s obsahom valproátu, ktorí vám ich zabezpečia.