

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Léčivé přípravky s obsahem valproátu

▼ Léčivé přípravky s obsahem valproátu podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz závěrečný odstavec.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Tato brožura je Vám k dispozici jako součást opatření k minimalizaci rizik, která byla vyvinuta pro přípravky obsahující valproát, s cílem informovat lékaře předepisující valproát o rizicích jeho užívání ženami v plodném věku a během těhotenství.

Brožura poskytuje, kromě již známých informací o kongenitálních vadách, také aktuální informace o riziku vrozených vad a poruch vývoje u dětí, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.

Tato brožura by měla být používána společně s Brožurou pro pacientku a Informovaným souhlasem. Tento Informovaný souhlas by měl být podepsán Vámi a pacientkou. Pro další informace o valproátu si prosím přečtěte příslušný Souhrn údajů o přípravku (SPC).

CO BYSTE MĚLI VĚDĚT O RIZICÍCH, POKUD JE PACIENTKA LÉČENA VALPROÁTEM

Valproát obsahuje kyselinu valproovou, účinnou látku se známým teratogenním působením, které může vést ke kongenitálním malformacím. Dostupná data také ukazují, že expozice valproátu v průběhu intrauterinního vývoje může mít nepříznivé účinky na duševní a fyzický vývoj dítěte. Tato rizika jsou ve stručnosti popsána níže.

1. KONGENITÁLNÍ MALFORMACE

Údaje získané z meta-analýzy (včetně registrů a studií kohort) ukázaly, že 10,73 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, trpí vrozenými vadami (95% CI: 8,16 -13,29). Jedná se o větší riziko závažných malformací než u běžné populace, pro které představuje asi 2-3%.¹

Toto riziko je závislé na dávce (zejména při dávkách vyšších než 1 g denně). Nelze však stanovit prahovou hodnotu, pod níž neexistuje žádné riziko poškození plodu.

Mezi nejčastější typy vad patří defekty neurální trubice, obličejové deformity, rozštěp rtu a patra, kraniostenóza, srdeční, ledvinové a urogenitální vady, defekty končetin (včetně bilaterální aplazie radia) a anomálie zahrnující různé tělesné systémy.

2. PORUCHY VÝVOJE

Expozice valproátu v průběhu intrauterinního vývoje může mít nepříznivé účinky na duševní i fyzický vývoj dítěte. Riziko se zdá být závislé na dávce, ale na základě dostupných údajů nelze stanovit prahovou hodnotu, pod níž neexistuje žádné riziko. V současnosti nelze s jistotou určit, které období gestačního vývoje představuje pro plod, exponovaný valproátu, největší riziko. Možnost rizika proto nelze vyloučit v průběhu celého těhotenství.

Nedávno ukončené studie prokázaly riziko opoždění psychomotorického vývoje (včetně opoždění chůze a řeči, problémů s pamětí a vyjadřováním či snížení intelektuálních schopností) u 30-40% dětí předškolního věku, jejichž matky užívaly v těhotenství valproát.²⁻⁵

Intelligenční kvocient (IQ), měřený dětem školního věku (6 let), jejichž matky užívaly během těhotenství valproát, byl v průměru o 7-10 bodů nižší, než u dětí vystavených jiným antiepileptikům⁹. I když roli přídatných faktorů nelze vyloučit, existují důkazy, že riziko ovlivnění intelektu u dětí vystavených valproátu může být nezávislé na mateřském IQ.

K dispozici jsou zatím pouze omezené údaje o dlouhodobém dopadu na psychický vývoj a intelektuální potenciál dětí, jejichž matky užívaly během těhotenství valproát.

Děti exponované valproátu mají vyšší riziko rozvoje poruch autistického spektra (asi 3x vyšší riziko než v populaci obecně) a autismu samotného (5x vyšší riziko než v populaci obecně).⁷

Existují také omezené údaje naznačující souvislost mezi expozicí valproátu v průběhu intrauterinního vývoje a poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).⁸

Léčba pacientek valproátem

A. PRVNÍ PŘEDEPSÁNÍ DOSPÍVAJÍCÍM DÍVKÁM

Pokud po odborném zhodnocení i nadále zvažujete předepsání valproátu pacientce:

- Ujistěte se, že léčba valproátem je pro vaší pacientku vhodná (jiná léčba je neúčinná nebo není tolerována).
- Proberte s pacientkou a jejími rodiči/opatrovníky následující:
 - Rizika těhotenství v souvislosti s onemocněním pacientky;
 - Rizika užívání valproátu v těhotenství;
 - Nutnost používat spolehlivou antikoncepci kvůli zabránění neplánovanému těhotenství;
 - Nutnost pravidelných kontrol.
- Ve vhodný čas poskytněte informaci o spolehlivých antikoncepčních metodách a případně pacientku odešlete k jejímu gynekologovi.
- Zajistěte, aby pacientka, její rodiče či opatrovníci byli seznámeni s možnými následky v případě těhotenství a ujistěte se, že těmto rizikům přiměřeně rozumí.
- Byly vytvořeny 2 dokumenty, které Vám mají pomoci:
 - Brožura pro pacientky (Příloha 1) shrnující informace o riziku vrozených vad a zdůrazňující hlavní doporučení:
 - Přečtěte si ji, může Vám pomoci vhodně informovat pacientku
 - Dejte jeden výtisk pacientce
 - Informovaný souhlas pro pacientky (Příloha 2):
 - Měl by být podepsán pacientkou nebo a/nebo jejím zákonným zástupcem
 - Pacientky a/nebo její zákonný zástupce by měla obdržet jednu kopii
 - Jednu kopii podepsaného Informovaného souhlasu založte do pacientčiny zdravotní dokumentace
 - Zdůrazněte pacientce, aby se na Vás ihned obrátila v případě, že otěhotní, nebo se domnívá, že by mohla být těhotná a v případě podezření na nežádoucí účinky.
- Naplánujte přehodnocení léčby, jakmile pacientka bude zvažovat těhotenství či dosáhne plodného věku.

B. ŽENY V PLODNÉM VĚKU, NEPLÁNUJÍCÍ TĚHOTENSTVÍ

Pokud po odborném vyhodnocení i nadále zvažujete předepsání valproátu pacientce:

- Ujistěte se, že léčba valproátem je pro Vaší pacientku vhodná (jiná léčba je neúčinná nebo není tolerována).
- Proberte s pacientkou následující:
 - Rizika těhotenství v souvislosti s onemocněním pacientky;
 - Rizika užívání valproátu v těhotenství;
 - Nutnost používat spolehlivou antikoncepci kvůli zabránění neplánovanému těhotenství;
 - Nutnost pravidelných kontrol.
- Zvažte nutnost prekoncepčního poradenství.
- Ujistěte se, že pacientka byla seznámena s možnými následky užívání valproátu v případě těhotenství, že těmto rizikům adekvátně rozumí a souhlasí s podmínkami užívání valproátu během těhotenství.
- Byly vytvořeny 2 dokumenty, které Vám mají pomoci:
 - Příručka pro pacientky (Příloha 1) shrnující informace o riziku vrozených vad a zdůrazňující hlavní doporučení:
 - Přečtěte si ji, může Vám pomoci vhodně informovat pacientku
 - Dejte jeden výtisk pacientce
 - Informovaný souhlas pro pacientky (Příloha 2):
 - Měl by být podepsán pacientkou nebo a/nebo jejím zákonným zástupcem
 - Pacientky a/nebo její zákonný zástupce by měla obdržet jednu kopii

- Jednu kopii podepsaného Informovaného souhlasu založte do pacientčiny zdravotní dokumentace
- Připomeňte pacientce, aby se na Vás ihned obrátila v případě, že otěhotní, nebo se domnívá, že by mohla být těhotná a v případě podezření na nežádoucí účinky.

INDIKACE PROFYLAXE MIGRÉNY

- použití valproátu v profylaxi migrény je kontraindikováno u žen, které by mohly otěhotnět a nepoužívají účinnou formu antikoncepce
- před podáním valproátu v této indikaci je nutné vyloučit těhotenství a zajistit účinnou antikoncepci,

C. ŽENY V PLODNÉM VĚKU, PLÁNUJÍCÍ TĚHOTENSTVÍ

INDIKACE PROFYLAXE MIGRÉNY

- použití valproátu v profylaxi migrény u žen, které se snaží otěhotnět je kontraindikováno, ukončete léčbu valproátem a převedte pacientku na alternativní terapii

INDIKACE EPILEPSIE/BIPOLÁRNÍ PORUCHA

- Připomeňte pacientce rizika vzniku vrozených vad a rizika vývojových problémů, které mohou mít vážné následky u dětí, pokud je valproát podáván během těhotenství. Taktéž zdůrazněte rizika neléčené epilepsie nebo bipolární poruchy.
- Přehodnoťte rizika a přínosy léčby valproátem, ať je jeho indikace jakákoli:
 - Pokud je to možné, zvažte ukončení léčby nebo převedení na jinou léčebnou alternativu.
 - Pokud je nutné, i přes pečlivé zhodnocení přínosů a rizik, v léčbě valproátem pokračovat, je třeba užívat co nejnižší možnou účinnou dávku a denní dávku rozdělit do několika nižších dávek a ty užít během dne. Pokud je to možné, je vhodnější používat valproát ve formě přípravků s prolongovaným uvolňováním. Léčba valproátem, ať už samotným, nebo v kombinaci, je spojena s rizikem malformací a vývojových problémů u dětí, jejichž matky užívaly valproát v těhotenství. Dostupná data naznačují, že pokud je valproát používán pro léčbu epilepsie společně s dalšími přípravky, je riziko malformací a vývojových problémů u dětí vyšší, než při monoterapii valproátem.
 - Podávání kyseliny listové před otěhotněním může snížit riziko vzniku defektů neurální trubice u všech těhotenství. Nicméně dostupná data neukazují, že zabraňuje vzniku vrozených vad v souvislosti s podáváním valproátu.
- Zvažte odeslání pacientky k prekoncepčnímu poradenství.
- Ujistěte se, že pacientka byla seznámena s možnými riziky užívání valproátu pro dítě a že těmito rizikům adekvátně rozumí.
- Byly vytvořeny 2 dokumenty, které Vám mají pomoci:
 - Příručka pro pacientky (Příloha 1) shrnující informace o riziku vrozených vad a zdůrazňující hlavní doporučení:
 - Přečtěte si ji, může Vám pomoci vhodně informovat pacientku
 - Dejte jeden výtisk pacientce
 - Informovaný souhlas pro pacientky (Příloha 2):
 - Měl by být podepsán pacientkou nebo a/nebo jejím zákonným zástupcem

- Pacientky a/nebo její zákonný zástupce by měla obdržet jednu kopii
 - Jednu kopii podepsaného Informovaného souhlasu založte do pacientčiny zdravotní dokumentace
- Zdůrazněte pacientce, aby se na Vás ihned obrátila v případě, že otěhotní, nebo se domnívá, že by mohla být těhotná či v případě podezření na nežádoucí účinky. V případě těhotenství je nutno zahájit specializované prenatální monitorování za účelem zjištění možného výskytu defektů neurální trubice nebo jiných malformací.

D. PACIENTKY NEPLÁNOVANĚ TĚHOTNÉ

INDIKACE PROFYLAXE MIGRÉNY

- použití valproátu v profylaxi migrény u žen, které otěhotní, je kontraindikováno ukončete léčbu valproátem a převedte pacientku na alternativní terapii

INDIKACE EPILEPSIE/BIPOLÁRNÍ PORUCHA

- Je nutné si pacientku pozvat co nejdříve k přehodnocení přínosů a rizik léčby valproátem.
- Poučte pacientku, aby pokračovala ve stanovené léčbě, dokud se s Vámi neporadí ohledně dalšího postupu.
- Pokud je nutné. i přes pečlivé zhodnocení přínosů a rizik, v léčbě valproátem pokračovat, je třeba užívat co nejnižší možnou účinnou dávku a denní dávku rozdělit do několika nižších dávek a ty užít během dne. Pokud je to možné, je vhodnější používat valproát ve formě přípravků s prolongovaným uvolňováním.
 - Užívání valproátu v monoterapii a valproátu v kombinované léčbě je spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje naznačují, že při antiepileptické polyterapii s valproátem je vyšší riziko výskytu kongenitálních malformací plodu než při monoterapii valproátem.
 - Podávání kyseliny listové před otěhotněním může snížit riziko defektů neurální trubice. Nicméně dostupné důkazy nenaznačují, že brání výskytu vrozených vad nebo vad způsobených podáváním valproátu v těhotenství.
 - Ujistěte se, že Vaše pacientka:
 - skutečně porozuměla rizikům podávání valproátu v těhotenství
 - obdržela Příručku pro pacientky (Příloha 1)
 - Informovaný souhlas pro pacientky (Příloha 2):
 - Měl by být podepsán pacientkou nebo a/nebo jejím zákonným zástupcem
 - Pacientky a/nebo její zákonný zástupce by měla obdržet jednu kopii
 - Jednu kopii podepsaného Informovaného souhlasu založte do pacientčiny zdravotní dokumentace
- Zařídte specializované prenatální monitorování za účelem zjištění možného výskytu defektů neurální trubice nebo jiných malformací.

Shrnutí

A. PRVNÍ PŘEDEPSÁNÍ DOSPÍVAJÍCÍM DÍVKÁM
--

1. **Objasněte pacientce případná rizika jejího onemocnění pro dítě a rovněž rizika související s užíváním valproátu v průběhu těhotenství.**
2. **Zhodnoťte, jestli je nutné Vaši pacientku léčit valproátem**
3. **Informujte pacientku o nutnosti používání spolehlivé antikoncepce, jakmile to bude relevantní**
4. **Zajistěte, aby pacientka obdržela Brožuru pro pacientky a Informovaný souhlas**
5. **Zajistěte, že jedna podepsaná kopie Informovaného souhlasu je založena ve zdravotní dokumentaci pacientky.**
6. **Pokud přichází v úvahu možnost otěhotnění, zdůrazněte pacientce, aby se na Vás ihned obrátila v případě, že otěhotní, nebo se domnívá, že by mohla být těhotná.**
7. **Indikace profylaxe migrény – použití valproátu v této indikaci je kontraindikováno u dospívajících dívek, které by mohly otěhotnět a nepoužívají účinnou formu antikoncepce. Před podáním valproátu v této indikaci je nutné vyloučit těhotenství a zajistit účinnou antikoncepci.**

B. ŽENY V PLODNÉM VĚKU, KTERÉ NEPLÁNUJÍ TĚHOTENSTVÍ

1. **Objasněte pacientce případná rizika jejího onemocnění pro dítě pokud se pacientka neléčí a rovněž rizika související s užíváním valproátu v průběhu těhotenství**
2. **Zhodnoťte, jestli je nutné Vaši pacientku léčit valproátem**
3. **Informujte pacientku o nutnosti používání spolehlivé antikoncepce**
4. **Zajistěte, aby pacientka obdržela Brožuru pro pacientky a Informovaný souhlas**
5. **Zajistěte, že jedna podepsaná kopie Informovaného souhlasu je založena ve zdravotní dokumentaci pacientky.**
6. **Zdůrazněte pacientce, aby se na Vás ihned obrátila v případě, že otěhotní, nebo se domnívá, že by mohla být těhotná.**
7. **Indikace profylaxe migrény – použití valproátu v této indikaci je kontraindikováno u žen, které by mohly otěhotnět a nepoužívají účinnou formu antikoncepce. Před podáním valproátu v této indikaci je nutné vyloučit těhotenství a zajistit účinnou antikoncepci.**

C. ŽENY V PLODNÉM VĚKU, PLÁNUJÍCÍ TĚHOTENSTVÍ

INDIKACE PROFYLAXE MIGRÉNY

1. **Použití valproátu v profylaxi migrény u žen plánujících těhotenství je kontraindikováno. Ukončete terapii valproátem a převed'te pacientku na alternativní terapii.**

INDIKACE EPILEPSIE/BIPOLÁRNÍ PORUCHA

1. **Objasněte pacientce případná rizika jejího onemocnění pro dítě, nezávisle na rizicích při užívání valproátu.**
2. **Přehodnoťte rizika a přínosy léčby pro konkrétní pacientku**
3. **Upravte stávající léčbu**
4. **Zdůrazněte pacientce, aby se na Vás ihned obrátila v případě, že otěhotní, nebo se domnívá, že by mohla být těhotná**
5. **Zajistěte, že pacientka obdržela Brožuru pro pacientky a Informovaný souhlas**
6. **Zajistěte, že jedna podepsaná kopie Informovaného souhlasu je založena ve zdravotní dokumentaci pacientky.**

D. PACIENTKY NEPLÁNOVANĚ TĚHOTNÉ

INDIKACE PROFYLAXE MIGRÉNY

- 1. Použití valproátu v profylaxi migrény u žen, které neplánovaně otěhotněly, je kontraindikováno. Ukončete terapii valproátem a převed'te pacientku na alternativní terapii.**

INDIKACE EPILEPSIE/BIPOLÁRNÍ PRUCHA

- 1. Poučte pacientku, aby pokračovala ve stanovené léčbě, dokud se s Vámi neporadí ohledně dalšího postupu.**
- 2. Co nejdříve pozvěte pacientku k přehodnocení rizika a přínosů její léčby**
- 3. Ujistěte se, že pacientka rozumí rizikům léčby valproátem v průběhu těhotenství.**
- 4. Zajistěte, že pacientka obdržela Brožuru pro pacientky a Informovaný souhlas**
- 5. Zajistěte, že jedna podepsaná kopie Informovaného souhlasu je založena ve zdravotní dokumentaci pacientky.**
- 6. Zaříd'te prenatální monitorování**

Literatura

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

Přílohy

1. Brožura pro pacientky
2. Informovaný souhlas

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti důležité pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat prostřednictvím tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10,
email: farmakovigilance@sukl.cz*

V případě, že Vám dojde zásoba tohoto edukačního materiálu, kontaktujte, prosím, držitele rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem valproátu, který Vám zajistí další materiály.

Desitin Pharma spol. s r.o.
Opletalova 25
110 00 Praha 1
Tel. 222 245 375
desitin@desitin.cz