

DEPAKINE ▼ (valproinsav/ nátrium-valproát)

CONVULEX ▼ (valproinsav/ nátrium-valproát)

Útmutató egészségügyi szakemberek számára

Információk a valproát ▼ (Depakine, Convulex) alkalmazásával kapcsolatos kockázatokról női betegeknél és terhes nőknél

Fogamzásgátlás és terhességmegelőzés

Figyelmesen olvassa el ezt az útmutatót a nátrium-valproát/valproinsav (a továbbiakban: valproát) női betegeknek történő felírása előtt.

Ez az útmutató egy kockázatcsökkentő intézkedés, ami a valproát terhességmegelőző program része. A program célja a valproát kezelést kapó terhes nők számának minimalizálása

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását.

Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

TARTALOMJEGYZÉK

Az útmutató célja

Rövid összefoglaló

1. Veleszületett fejlődési rendellenességekkel és idegrendszeri fejlődési zavarokkal kapcsolatos információk

- Veleszületett fejlődési rendellenességek
- Idegrendszeri fejlődési zavarok

2. A különféle egészségügyi szakemberek szerepe

3. A valproát felírásának feltételei: terhességmegelőző program

4. Női betegek kezelése valproáttal

- Női beteg – első felírás
- Fogamzóképes nők, akik nem terveznek terhességet
- Fogamzóképes nők, akik terhességet terveznek
- Terhes nők

5. Átállítás valproátról vagy a valproát leállítása

- Bipoláris zavarban és migrénben szenvedő betegek
- Epilepsziában szenvedő betegek

AZ ÚTMUTATÓ CÉLJA

Ez az útmutató a valproát terhességmegelőző program része.

Célja, hogy információt adjon a valproát terhesség alatti alkalmazásával összefüggő teratogén kockázatokról, a beteget érintő kockázatok csökkentéséhez szükséges lépésekről, és biztosítsa, hogy a beteg kellő mértékben megérti a kockázatot.

A legfrissebb információkat tartalmazza a terhesség alatt valproátnak kitett gyermekeknél fellépő **veleszületett fejlődési rendellenességek** és **idegrendszeri fejlődési zavarok** kockázatairól.

A terhesség alatt valproát expozíciónak kitett gyermekeket érintő kockázatok jellege azonos, nem függ attól, hogy a valproátot milyen indikációra írták fel. Ezért, az útmutatóban leírt kockázatcsökkentő intézkedések az indikációtól függetlenül érvényesek

A valproát oktatócsomag része a valproáttal kezelt fogamzóképes nőknek készült, az alábbiakat tartalmazza:

- A betegeknek szóló útmutatót
- Az évenként aláírandó, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot, és
- A betegkártyát.

A **betegeknek szóló útmutató** egy példányát adja át minden valproáttal kezelt-leánygyermeknek, fogamzóképes lánynak vagy nőnek (kiskorú vagy nem döntésképes betegek esetében szüleiknek vagy gondozójuknak).

Használja az **éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot**, és a használatot gondosan dokumentálja, a kezelés kezdetekor, az éves szakorvosi ellenőrzésekor minden alkalommal, és terhesség esetén.

Adja át a **betegkártyát** a valproát első felírásakor és/vagy a felülvizsgálatok alkalmával.

Amikortól a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), onnantól kezdve a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át azt a betegnek a gyógyszer expedálásakor.

Kiskorú vagy nem döntésképes betegek esetében, a hatékony fogamzásgátló módszerekkel és a terhesség alatti valproát alkalmazással kapcsolatos információkkal és tanácsokkal, a szüleiket/gondozójukat lássa el, és győződjön meg róla, hogy pontosan megértették azokat.

Kérjük, hogy a valproát felírása előtt olvassa el a valproát legfrissebb alkalmazási előírását.

RÖVID ÖSSZEFOGLALÓ

A valproát terhesség alatti alkalmazása

- o a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatát növeli továbbá
- o növeli az idegrendszeri fejlődési zavarok (pl. beszéd, járás) kockázatát.

SZAKORVOSOK ÉS HÁZIORVOSOK*:

A valproát nem alkalmazható leánygyermeknél és fogamzóképes nőnél, kivéve, ha az egyéb kezelés hatástalan vagy nem tolerálható.

A terhességet a valproát-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni. Nem kezdhető el a valproát-kezelés fogamzóképes nőnél egészségügyi szakember által igazolt, negatív terhességi teszteredmény nélkül (plazmával végzett terhességi teszt),

Ha Ön mégis serdülő vagy fogamzóképes nő valproát kezelése mellett dönt, legalább évente vizsgálja felül a kezelést.

Nők – első felírás

1. Csak akkor kezdjen valproát kezelést, ha a megfelelő alternatív kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók,
2. Magyarázza el a betegnek a terhesség alatti valproát alkalmazással járó kockázatokat,
3. Magyarázza el a betegnek, hogy a megszakítás nélküli, hatékony fogamzásgátlás alkalmazása a valproát kezelés teljes időtartama alatt kötelező,
4. Mondja el a betegnek, hogy haladéktalanul vegye fel a kapcsolatot Önnel, ha úgy gondolja, hogy esetleg terhes lehet

Fogamzóképes nők – akik nem terveznek terhességet

1. Minden találkozás alkalmával mérlegelje, hogy még mindig a valproát kezelés a megfelelő a beteg számára,
2. Emlékeztesse a beteget a terhesség alatti valproát alkalmazással járó kockázatokra,
3. Emlékeztesse, hogy a megszakítás nélküli, hatékony fogamzásgátlás alkalmazása a valproátkezelés teljes időtartama alatt kötelező,
4. Emlékeztesse, hogy azonnal vegye fel Önnel a kapcsolatot, ha teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy esetleg terhes lehet.

Fogamzóképes nők – akik terhességet terveznek

1. Figyelmeztesse a beteget, hogy a terhesség alatti valproát szedés súlyos kockázatokkal jár
2. Állítsa le a valproát kezelést és, ha a beteg esetében megfelel, térjenek át egy másik, alternatív kezelésre (lásd ezen útmutató 5. részét),
3. Emlékeztesse a beteget, hogy az áttérés időt igényel,
4. Magyarázza el a betegnek, hogy a fogamzásgátlást csak a valproát szedés abbahagyását követően hagyhatja abba.

Nők, nem tervezett terhesség esetén

1. Sürgős konzultáció szükséges,

2. Magyarozza el a betegnek, hogy miert kell folytatnia a kezelést a személyes találkozásig
3. Győződjön meg róla, hogy a beteg és partnere megértették a valproát alkalmazásával járó kockázatokat, és irányítsa őket teratológiai szakrendelésre,
4. Állítsa le a valproát kezelést, és javasoljon másik terápiát (lásd az útmutató 5. részét),

NŐGYÓGYÁSZOK/SZÜLÉSZEK, VÉDŐNŐK

1. Adjon tanácsot a fogamzásgátló módszerekről és a terhesség tervezéséről,
2. Adjon információt a terhesség alatti valproát* alkalmazás kockázatairól,
3. Ha a beteg terhességgel kapcsolatos tanácsot kér, irányítsa a beteget és partnerét teratológiában jártas szakemberhez a terhességi expozíció értékelése és tanácsadás céljából.

GYÓGYSZERÉSZEK*:

1. Emlékeztesse a beteget a biztonságos alkalmazással kapcsolatos üzenetekre, ideértve a hatékony fogamzásgátlás alkalmazását.
2. Hívja fel a beteg figyelmét, hogy ne hagyja abba a valproát kezelést, és azonnal keressen fel egy szakorvost, ha terhességet tervez, vagy azt gyanítja, hogy terhes.
3. Onnantól kezdve, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), győződjön meg róla, hogy a valproát kiadásakor minden esetben átadják ezt a betegkártyát, és arról is, hogy a beteg megértette annak tartalmát. (Az ezt megelőző átmeneti időszakban a kezelőorvos adja át a betegkártyát a betegnek.)

*További részletek az útmutató 2. részében található.

1. VELESZÜLETETT RENDELLENESSEGEKKEL ÉS FEJLŐDÉSI ZAVAROKKAL FEJLŐDÉSI IDEGRENSZERI KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

A valproátnál ismert, hogy teratogén hatásokkal rendelkezik, veleszületett fejlődési rendellenességeket okozhat. A rendelkezésre álló adatok azt is igazolták, hogy a valproáttal történő méhen belüli expozíció az idegrendszeri fejlődési zavarok fokozott kockázatával jár. E kockázatokat röviden ismertetjük az alábbiakban.

1. VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESSEGEK

Két meta-analízis (beleértve regisztereket és kohorsz vizsgálatokat) adatai kimutatták, hogy epilepsziás, a terhesség alatt valproát monoterápiában részesülő anyák gyermekeinél a veleszületett fejlődési rendellenességek előfordulása 10,73%-10,93% (95% CI: 8.16-13.29%, illetve 8,91–13,13%)¹⁻².

Ez nagyobb kockázatot jelent a major fejlődési rendellenességek tekintetében, mint az átlag lakosság esetén, ahol a kockázat körülbelül 2-3%¹. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a kockázat dóziszfüggő. A kockázat nagyobb adagok esetén (napi 1 g felett) a legmagasabb.^{1-2, 14} Dózis küszöbérték, ami alatt nincs kockázat, a rendelkezésre álló adatok alapján nem határozható meg.

A fejlődési rendellenességek leggyakoribb típusai közé tartoznak a velőcsőzáródási rendellenességek, facialis dysmorphismus, ajak-, és szájpadhasadék, craniostenosis, szív-, vese- és húgyúti rendellenességek, végtagfejlődési rendellenességek (ideértve a radius kétoldali aplasiáját) és a test különböző szerveit érintő multiplex anomáliák.

2. IDEGRENSZERI FEJLŐDÉSI ZAVAROK

A méhen belüli valproát expozíció károsan hat az expozíciónak kitett gyermek mentális és fizikai fejlődésére is. Úgy tűnik, hogy ez a kockázat dóziszfüggő, de a küszöbértéket, mely alatt nincs kockázat, a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megállapítani. A pontos gesztációs időszak, amikor fennáll e hatások kockázata, bizonytalan, és a kockázat, függetlenül attól, hogy mikor történt az expozíció, az egész terhesség alatt fennáll.

Óvodáskorú gyermekek körében végzett vizsgálatok³⁻⁶ azt mutatják, hogy az *in utero* valproát expozíciós anamnézissel rendelkező gyermekek közel 30-40%-a késést mutat a korai fejlődésben, úgymint később kezdenek el beszélni és járni, alacsonyabb intellektuális készségekkel és rossz nyelvi készségekkel (beszéd és beszédértés) rendelkeznek, valamint memóriazavaraik vannak.

Iskoláskorú (6 éves), *in utero* valproát expozíciós anamnézissel rendelkező gyermekeknél a mért intelligencia hányados (IQ) átlagosan 7-10 ponttal volt alacsonyabb, mint azoké a gyermekeké, akik a méhen belül egyéb antiepileptikumnak voltak kitéve⁷. Bár a zavaró tényezők szerepe nem zárható ki, a valproátnak kitett gyerekek esetében bizonyíték van arra, hogy az intellektuális zavar kockázata független lehet az anyai IQ-tól.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a hosszú távú következményeket illetően.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy az in utero valproát expozíciónak kitett gyermekeknél fokozott az autista spektrum rendellenességek kockázata (körülbelül háromszoros) és a gyermekkori autizmus (körülbelül ötszörös) az átlag népességhez viszonyítva.⁸ Korlátozott számú adat arra utal, hogy az in utero valproát expozíciónak kitett gyermekeknél nagyobb valószínűséggel alakulhat ki figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (attention deficit/hyperactivity disorder=ADHD)⁹.

2. A KÜLÖNFÉLE EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK SZEREPE*

SZAKORVOS:

- Diagnózis felállítása, kezelési lehetőségek mérlegelése
- Csak akkor kezdjen valproát kezelést fogamzóképes nőknél vagy leánygyermekéknél, ha a megfelelő alternatív kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók
- A valproát kezelés megkezdése fogamzóképes nőknél negatív terhességi teszteredmény (pl. plazmával végzett terhességi teszt) után lehetséges
- Magyarázza el a terhesség alatt alkalmazott valproát okozta veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatait, és győződjön meg róla, hogy a beteg megértette azokat
- Adja át a betegeknek szóló útmutatót
- Adja át a betegkártyát. Amikortól a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), onnantól kezdve a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át a betegkártyát a betegnek a gyógyszer expedálásakor
- Adjon tanácsot a hatékony fogamzásgátlásról és a terhességmegelőzésről
- A kezelés évenkénti és szükség esetén *ad hoc* felülvizsgálata
- Áttérés és leállítás a betegnél (részletesen lsd. 5. fejezet)
- Töltse ki és írja alá az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot:
 - a kezelés kezdetekor,
 - minden éves vizit alkalmával,
 - amikor a beteg tanácsot kér tervezett vagy nem tervezett terhességgel kapcsolatban
 - Minden, a terhesség alatt valproát expozíciónak kitett beteget és partnereiket egy teratológiában jártas szakorvosokhoz kell irányítani az expozíciónak kitett terhesség értékelése és a vele kapcsolatos tanácsadás céljából. Speciális prenatális monitorozást kell végezni a velőcsőzáródási rendellenességek és más fejlődési rendellenességek lehetséges előfordulásának felderítésének érdekében

HÁZIORVOS

- Irányítsa a beteget megfelelő szakorvoshoz az epilepszia vagy a bipoláris zavar diagnózisának megerősítése és a megfelelő kezelés megállapítása és elkezdése céljából

- Gondoskodjon a megfelelő kezelés folytatásáról
- Emléktesse a beteget az éves szakorvosi vizitekre
- Adjon részletes tanácsot a terhesség alatti valproát alkalmazás kockázatairól, és győződjön meg róla, hogy a beteg megértette azokat
- Adjon tanácsot a hatékony fogamzásgátlásról és a terhességmegelőzésről
- Irányítsa a beteget szakorvoshoz, ha a beteg terhességgel kapcsolatos tanácsot kér
- Irányítsa a beteget szakorvoshoz az áttérés és az abbahagyás miatt, vagy ha az állapota rosszabbodik
- Adja át a betegeknek szóló útmutatót.
- Adja át a betegkártyát. Amikortól a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), onnantól kezdve a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át a betegkártyát a betegnek a gyógyszer expedálásakor

NŐGYÓGYÁSZOK/SZÜLÉSZEK, VÉDŐNŐK

- Adjon tanácsot a hatékony fogamzásgátlásról és a terhességmegelőzésről
- Adjon részletes tanácsot a terhesség alatti valproát alkalmazás kockázatairól, és győződjön meg róla, hogy a beteg megértette azokat
- Ha a beteg terhességgel kapcsolatos tanácsot kér:
 - Irányítsa a beteget neurológus vagy pszichiáter szakorvoshoz, továbbá
 - Irányítsa a beteget és partnerét egy teratológiában jártas szakorvoshoz a terhességi expozíció értékelése és tanácsadás céljából.

GYÓGYSZERÉSZ:

- Emléktesse a beteget a biztonságos alkalmazással kapcsolatos üzenetekre, ideértve a hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának szükségességét is
- Győződjön meg róla, hogy a beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót
- Hívja fel a beteg figyelmét, hogy ne hagyja abba a valproát kezelést, és azonnal keressen fel egy szakorvost, ha terhességet tervez, vagy azt gyanítja, hogy terhes.
- A valproátot eredeti csomagolásában külső figyelmeztetéssel együtt adja ki.
- Betegkártya átadása:

Onnantól kezdve, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), győződjön meg róla, hogy a valproát kiadásakor minden esetben átadják ezt a betegkártyát, és arról is, hogy a beteg megértette annak tartalmát. (Az ezt megelőző átmeneti időszakban a kezelőorvos adja át a betegkártyát a betegnek.)

*az ajánlásokat lásd az útmutató 4. részében.

3. A VALPROÁT FELÍRÁS FELTÉTELEI: TERHESSÉGMEGELŐZŐ PROGRAM

A valproát-kezelést szakorvosnak kell elkezdni és ellenőrizni. A valproát csak akkor alkalmazható leányoknál és fogamzóképes nőknél, ha az egyéb terápia hatástalan vagy nem tolerálható.

A valproát ellenjavallt fogamzóképes nőknél, kivéve, ha teljesülnek a terhességmegelőző program feltételei

A terhességmegelőző program feltételei:

A gyógyszert felíró orvosnak ügyelnie kell arra, hogy

- Minden esetben kellően mérlegelte az egyedi körülményeket, a beteg beleegyezésének biztosítása érdekében bevonta őt a megbeszélésbe, megvitatták a kezelési lehetőségeket, és, hogy a beteg biztosan megértette a kockázatokat, és a kockázatok minimalizálásához szükséges intézkedéseket.
- A terhesség lehetőségét minden női betegnél értékelte.
- A beteg megértette és tudomásul vette a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatait, beleértve e kockázatok mértékét is az in utero valproát expozíciónak kitett gyermekekre nézve.
- A beteg megértette, hogy a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni nála, és a kezelés alatt is, amennyiben szükséges.
- A beteg tanácsadásban részesült a fogamzásgátlással kapcsolatban, és képes betartani, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzon a valproát kezelés teljes időtartama alatt, megszakítás nélkül.*
- A beteg megértette, hogy szükség van a kezelés rendszeres (legalább évente) felülvizsgálatára egy epilepszia, bipoláris zavarok vagy migrén kezelésében jártas szakorvosnál.
- A beteg megértette, hogy szükség van arra, hogy amint terhességet tervez, felkeresse kezelőorvosát, annak érdekében, hogy a fogantatást megelőzően, illetve a fogamzásgátlás abbahagyása előtt kellő idő álljon rendelkezésre az alternatív kezelési lehetőségek megvitatására és az átállásra.
- A beteg megértette, hogy terhesség esetén sürgősen konzultálnia kell kezelőorvosával.
- A beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót.
- A beteg igazolta azt, hogy megértette a valproát alkalmazással kapcsolatos veszélyeket és a szükséges óvintézkedéseket (Éves kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlap).

Ezen feltételek a jelenleg még szexuálisan nem aktív nőkre is vonatkoznak, kivéve, ha a felíró orvos úgy ítéli meg, hogy olyan nyomós okok állnak fenn, amelyek azt jelzik, hogy nem áll fenn a terhesség kockázata.

* Legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert (lehetőleg egy felhasználó független módot, mint például méhen belüli eszköz vagy implantátum), vagy a fogamzásgátlás két kiegészítő változatát kell alkalmazniuk, ideértve a barrier-módszert is. A fogamzásgátló módszer kiválasztásakor, minden esetben figyelembe kell venni az egyedi körülményeket, bevonva a beteget a megbeszélésbe, annak biztosítása érdekében, hogy beleegyezzen és betartsa a választott módszert. Még akkor is követnie kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat, ha amenorrhéa.

4. NŐI BETEGEK KEZELÉSE VALPROÁTTAL

A. NŐI BETEG – ELSŐ FELÍRÁS

Ezt kell tennie, ha Ön – az orvosi vizsgálatot követően – a valproát első felírását mérlegeli a beteg számára. Teendők:

Elsősorban:

1. Győződjön meg róla, hogy a valproáttal történő kezelés a megfelelő a beteg számára

- Igazolnia kell, hogy az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók.

2. Magyarozza el és győződjön meg róla, hogy a beteg vagy szülei/gondozója pontosan megértették az alábbiakat:

- Az első felírás előtt, és azt követően is szükség esetén, negatív terhességi teszteredménnyel (pl. plazmával végzett terhességi teszt) ki kell zárni a terhességet
- Terhesség alatti rohamokkal összefüggő kockázatot
- Terhesség alatti valproát expozíció kockázatát
- Hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességét a valproát kezelés teljes időtartama alatt, megszakítás nélkül a nem tervezett terhesség megelőzésére
- A beteg kezelésének rendszeres, (legalább évenkénti) szakorvos általi felülvizsgálatának szükségességét
- Annak szükségességét, hogy terhesség esetén a betegnek sürgősen konzultálnia kell szakorvosával.

3. Javaslatok a valproát leánygyermeknek történő felírása esetén:

- Keresse meg a legmegfelelőbb időpontot a fogamzásgátlással és a terhesség megelőzésével kapcsolatos tanácsadásra (szükség esetén irányítsa a beteget szakorvoshoz)
- Magyarozza el a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatát, beleértve e kockázatok mértékét is az in utero valproát expozíciónak kitett gyermekeknél

A szülőknél/gondozónál (és a gyermeknek, a korától függően)

- Magyarozza el a szülőknél/ gondozónál (és a gyermeknek, korától függően), hogy fontos, hogy felvegyék a kapcsolatot egy szakorvossal, amint a valproáttal kezelt leánygyermeknél jelentkezik az első menstruáció
- Értékelje újra a valproát kezelés szükségességét legalább évente, és vegyen fontolóra egyéb kezelési lehetőségeket a már menstruáló, valproáttal kezelt leánygyermeknél
- Értékelje a leánygyermek alternatív kezelésre történő átállításának minden lehetőségét, még a felnőttkor elérése előtt.

Másodsorban, adjon a betegnek további információkat:

4. Felírók: adja át a betegeknek szóló útmutató egy példányát a betegnek vagy a szülőknek/ gondozónak, továbbá adja át a betegkártyát.

Onnantól, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át a betegkártyát a betegnek a gyógyszer expedálásakor.

5. Gyógyszerészek:

- Onnantól kezdve, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), győződjön meg róla, hogy a valproát kiadásakor minden esetben átadják ezt a betegkártyát, és arról is, hogy a beteg megértette annak tartalmát. (Az ezt megelőző átmeneti időszakban a kezelőorvos adja át a betegkártyát a betegnek.)
- Mondja el a betegnek, hogy tartsa magánál a betegkártyát
- Erősítse meg a biztonságos alkalmazással kapcsolatos üzeneteket, ideértve a hatékony fogamzásgátlás szükségességét.
- Győződjön meg róla, hogy a beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót.
- Hívja fel a beteg figyelmét, hogy ne hagyja abba a valproát kezelést, és azonnal keressen fel egy szakorvost, ha terhességet tervez, vagy azt gyanítja, hogy terhes
- A valproátot eredeti csomagolásában külső figyelmeztetéssel együtt adja ki

Végül

6. Szakorvosoknak:

- Töltsék ki és írják alá a beteggel vagy a szülőkkel/ gondozóval az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot:
 - Az űrlap célja, hogy biztosítsa, hogy a beteg teljes mértékben megértette a terhesség alatti valproát alkalmazással járó kockázatokat és javaslatokat
 - Tartsa az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot egy aláírt példányát a beteg egészségügyi dokumentációjában (elektronikus példányt, ha lehetséges), és adjon át egy aláírt példányt a betegnek vagy a szülőknek/ gondozónak

7. Vizsgálja felül a kezelés szükségességét, amikor a beteg terhességet tervez, vagy amikor a fogamzóképes kort eléri.

B. FOGAMZÓKÉPES NŐK, AKIK NEM TERVEZNEK TERHESSÉGET

Ezt kell tennie, ha Ön – az orvosi vizsgálatot követően – a valproát újbóli felírását mérlegeli a beteg számára. Teendők:

Elsősorban:

1. Győződjön meg róla, hogy a valproáttal történő kezelés a megfelelő a beteg számára

- Igazolnia kell, hogy az egyéb kezelések hatástalanok vagy nem tolerálhatók.
- Vizsgálja felül a kezelést rendszeresen (legalább évente).

2. Magyarázza el és győződjön meg róla, hogy a beteg megértette az alábbiakat:

- Terhesség alatti rohamokkal összefüggő kockázatot.
- Terhesség alatti valproát expozíció kockázatát, továbbá a hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességét a valproát kezelés teljes időtartama alatt, megszakítás nélkül a nem tervezett terhesség megelőzésére. Szükség esetén megfontolandó terhességi teszt (plazmával végzett terhességi teszt) elvégzése.
- Terhesség esetén a betegnek sürgősen konzultálnia kell kezelőorvosával.
- A kezelést rendszeresen (legalább évente) felül kell vizsgálni.

3. Beszéljék meg a fogamzásgátló módszereket és szükség esetén irányítsa fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsadásra a beteget.

Másodsorban, adjon a betegnek további információkat:

4. Felírók: adja át a betegeknek szóló útmutató egy példányát a betegnek vagy a szülőknek /gondozónak, továbbá adja át a betegkártyát.

Onnantól, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át a betegkártyát a betegnek a gyógyszer expedálásakor.

5. Gyógyszerészek:

- Onnantól kezdve, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), győződjön meg róla, hogy a valproát kiadásakor minden esetben átadják ezt a betegkártyát, és arról is, hogy a beteg megértette annak tartalmát. (Az ezt megelőző átmeneti időszakban a kezelőorvos adja át a betegkártyát a betegnek.)
- Mondja el a betegnek, hogy tartsa magánál a betegkártyát
- Erősítse meg a biztonságos alkalmazással kapcsolatos üzeneteket, ideértve a hatékony fogamzásgátlás szükségességét
- Győződjön meg róla, hogy a beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót.

- Hívja fel a beteg figyelmét, hogy ne hagyja abba a valproát-kezelést, és azonnal keressen fel egy szakorvost, ha terhességet tervez, vagy azt gyanítja, hogy terhes
- A valproátot eredeti csomagolásában külső figyelmeztetéssel együtt adja ki

Végül

6. Szakorvosoknak:

- Töltsék ki és írják alá a beteggel vagy a szülővel/ gondozóval az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot:
 - Az űrlap célja, hogy informálja a beteget, és biztosítsa, hogy a beteg teljes mértékben megértette a terhesség alatti valproát alkalmazással járó kockázatokat és javaslatokat
 - Tartsa az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot egy aláírt példányát a beteg egészségügyi dokumentációjában (elektronikus példányt, ha lehetséges), és adjon át egy aláírt példányt a betegnek vagy a szülőnek/gondozónak.

7. Vizsgálja felül a valproát kezelés szükségességét, amikor a beteg terhességet tervez.

C. FOGAMZÓKÉPES NŐK, AKIK TERHESSÉGET TERVEZNEK

Elsősorban

1. Emlékeztesse a beteget és győződjön meg róla, hogy a beteg megértette a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatait

- A valproátot szedő édesanyák újszülötteinél komoly a veleszületett rendellenességek és a fejlődéssel kapcsolatos problémák kockázata, mely súlyos egészségkárosodást okozhat.
- A terhességet megelőző folsavpótlás csökkentheti a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatát, mely minden terhességben előfordulhat. Ugyanakkor a rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak arra, hogy a folsav megelőzi a valproát expozíció okozta veleszületett rendellenességeket vagy fejlődési rendellenességeket.¹⁰
- Tájékoztassa betegeit a kezeletlen rohamok vagy bipoláris zavar kockázatairól is.

2. A valproát leállítása és átállítás egyéb alternatív kezelésre, ha lehetséges:

- Olvassa el az útmutató 5. részét a valproátról történő átállításról vagy a valproát leállításáról.
- Mondja meg a betegnek, hogy ne hagyja abba a fogamzásgátlást, amíg az átállítás meg nem történt.
- A háziorvosoknak szakorvoshoz kell irányítaniuk a betegeket az átállítás vagy leállítás miatt.

3. Irányítsa a beteget szakorvoshoz terhesség előtti tanácsadás céljából!

4. Utasítsa a beteget, hogy azonnal kérjen tanácsot háziorvosától és a szakorvostól, ha a gyanítja, vagy biztosan tudja, hogy terhes.

- Ez azért szükséges, hogy elkezdhesék a megfelelő terhesgondozást
- Ez magában foglalja a prenatális monitorozást a velőcsőzáródási rendellenességek és más fejlődési rendellenességek lehetséges előfordulásának felderítésének érdekében.

Ha a beteg terhességgel kapcsolatos tanácsot kér, irányítsa a beteget és partnerét egy teratológiában jártas szakorvosokhoz az expozíciónak kitett terhesség értékelése és a vele kapcsolatos tanácsadás céljából. **Másodsorban, adjon a betegnek további információkat:**

5. Felírók: adja át a betegeknek szóló útmutató egy példányát a betegnek vagy a szülőknek /gondozónak, továbbá adja át a betegkártyát.

Onnantól, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át a betegkártyát a betegnek a gyógyszer expedálásakor.

6. Gyógyszerészek:

- Onnantól kezdve, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), győződjön meg róla, hogy a valproát kiadásakor minden

esetben átadják ezt a betegkártyát, és arról is, hogy a beteg megértette annak tartalmát. (Az ezt megelőző átmeneti időszakban a kezelőorvos adja át a betegkártyát a betegnek.)

- Mondja el a betegnek, hogy tartsa magánál a betegkártyát
- Erősítse meg a biztonságos alkalmazással kapcsolatos üzeneteket, ideértve a hatékony fogamzásgátlás szükségességét
- Győződjön meg róla, hogy a beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót
- Hívja fel a beteg figyelmét, hogy ne hagyja abba a valproát kezelést, és azonnal keressen fel egy szakorvost, ha terhességet tervez, vagy azt gyanítja, hogy terhes.
- A valproátot eredeti csomagolásában külső figyelmeztetéssel együtt adja ki

Végül

7. Szakorvosoknak:

- Töltsék ki és írják alá a beteggel vagy a szülővel/gondozóval az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot:
 - Az űrlap célja, hogy informálja és biztosítsa, hogy a beteg teljes mértékben megértette a terhesség alatti valproát alkalmazással járó kockázatokat és javaslatokat
 - Tartsa az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot egy aláírt példányát a beteg egészségügyi dokumentációjában (és egy elektronikus példányt, ha lehetséges) és adjon át egy aláírt példányt a betegnek vagy a szülőnek/ gondozónak.

D. TERHES NŐK

Elsősorban

1. **Sürgős konzultációra hívja a beteget a kezelés mielőbbi újraértékelése miatt**
2. **Magyarázza el, hogy folytatnia kell a kezelést a legközelebbi személyes találkozásukig**
 - Hacsak nem tud egyéb tanácsot adni a helyzet mérlegelése után.
3. **Leállítás és átállítás egyéb alternatív kezelésre, ha lehetséges:**
 - Olvassa el az útmutató 5. részét a valproátról történő átállításról vagy a valproát leállításáról.
4. **Győződjön meg róla, hogy a beteg:**
 - Teljesen megértette a valproáttal kapcsolatos kockázatokat és,
 - Amennyiben úgy látja, hogy a beteg nem értette meg a valproáttal kapcsolatos kockázatokat, beszélje át vele újra a kockázat kezelés lépéseit.
5. **Kezden speciális prenatális monitorozást.**
 - Ez azért szükséges, hogy elkezdhessék a megfelelő terhesgondozást
 - Ez magában foglalja a prenatális monitorozást a velőcsőzáródási rendellenességek és más fejlődési rendellenességek lehetséges előfordulásának felderítésének érdekében.
6. **A beteget és partnerét teratológiában jártas szakorvoshoz kell irányítani A házi orvosoknak a szakorvoshoz kell irányítaniuk a betegeket az átállítás vagy leállítás miatt**

Másodsorban, adjon a betegnek további információkat:

7. **Felírók:** adja át a betegeknek szóló útmutató egy példányát a betegnek vagy a szülőknél /gondozónak, továbbá adja át a betegkártyát.
Onnantól, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), a gyógyszerész, gyógyszerkiadó szakasszisztens adja át a betegkártyát a betegnek a gyógyszer expedálásakor.
8. **Gyógyszerészek:**
 - **Hívja fel a beteg figyelmét, hogy ne hagyja abba a valproát kezelést, és azonnal keressen fel egy szakorvost!**
 - Onnantól kezdve, hogy a betegkártya a csomagolás részét képezi (várhatóan 2020 első felétől), győződjön meg róla, hogy a valproát kiadásakor minden esetben átadják ezt a betegkártyát, és arról is, hogy a beteg megértette annak tartalmát. (Az ezt megelőző átmeneti időszakban a kezelőorvos adja át a betegkártyát a betegnek.)
 - Mondja meg a betegnek, hogy tartsa magánál a betegkártyát
 - Erősítse meg a biztonságos alkalmazással kapcsolatos üzeneteket
 - Győződjön meg róla, hogy a beteg megkapta a betegeknek szóló útmutatót.

- A valproátot eredeti csomagolásában külső figyelmeztetéssel együtt adja ki.

Végül

9. Szakorvosoknak:

- Töltsék ki és írják alá a beteggel vagy a szülőkkel/gonozóval az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot:
 - Az űrlap célja, hogy informálja és biztosítsa, hogy a beteg teljes mértékben megértette a terhesség alatti valproát alkalmazással járó kockázatokat és javaslatokat
 - Tartsa az éves, kockázatokkal kapcsolatos információk tudomásulvételét igazoló űrlapot egy aláírt példányát a beteg egészségügyi dokumentációjában (elektronikus példányt, ha lehetséges), és adjon át egy aláírt példányt a betegnek vagy a szülőkknek/gonozónak.

5. ÁTÁLLÍTÁS VALPROÁTRÓL VAGY A VALPROÁT LEÁLLÍTÁSA

Bipoláris zavarban és migrénben (Convulex készítmények alkalmazása esetén) szenvedő betegek

A valproát terhesség alatt ellenjavallt.

A valproát fogamzóképes korú nőknél ellenjavallt, kivéve, ha teljesülnek a terhességmegelőző program feltételei (lásd az útmutató 3. részét).

Ha egy női beteg terhességet tervez, a felíró orvosnak át kell állítani a beteget másik kezelésre. Az átállítást be kell fejezni a teherbeesés és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt.

Ha egy női beteg teherbe esik, a valproátkezelést abba kell hagyni és át kell állítani egyéb kezelésre.

További általános megfontolások bipoláris zavarban szenvedő betegeknek:

„Ha el kell hagyni a hangulatjavítókat, javasolt az adagot lassan, fokozatosan csökkenteni, ez csökkenti a relapszusok kockázatát.”¹¹

„Ezért a valproátot fokozatosan, néhány hét alatt kell elhagyni, a korai visszaesés csökkentése érdekében. Valproátot szedő terhes nőnél jelentkező akut mániás epizód esetén, sokkal gyorsabb csökkentés melletti alternatív kezelés beállítása javasolt.”¹²

Epilepsziában szenvedő betegek

A valproát terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha nincs megfelelő alternatíva az epilepszia kezelésére.

A valproát fogamzóképes korú nőknél ellenjavallt, kivéve, ha teljesülnek a terhességmegelőző program feltételei (lásd az útmutató 3. részét).

Ha egy női beteg terhességet tervez, egy epilepszia kezelésében jártas szakorvosnak újra kell értékelnie a valproát kezelést, és fontolóra kell vennie alternatív kezelési lehetőségeket. Mindent meg kell tenni annak érdekében, hogy a beteget a teherbe esés és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt megfelelő alternatív kezelésre állítsák át.

Ha a valproátot alkalmazó női beteg teherbe esik, azonnal szakorvoshoz kell irányítani alternatív kezelési módszer megfontolása céljából.

Általános megfontolások epilepsziában szenvedő betegeknek:

Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga Európai Ügyek Bizottságának Munkacsoportja [Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE)] és a European Academy of Neurology (EAN) által kiadva¹³:

- „A gyógyszer elhagyása általában hetek, hónapok alatt fokozatosan történik, ami alatt meghatározható a valószínűsíthetően legalacsonyabb szükséges adag, ha az elhagyás alatt roham jelentkezik”.
- „A valproát alternatív kezelésre történő átállítása legalább 2-3 hónap alatt történik. Az új gyógyszer általában a valproát mellett fokozatosan kerül bevezetésre. Az új kezelés hatásos adagjának elérése legfeljebb 6 hetet igényelhet; ezután a valproátot fokozatosan csökkenteni kell”.

Ha a valproát terhességre gyakorolt kockázatainak ismerete ellenére és alternatív kezelések alapos mérlegeléseket követően, kivételes esetekben a terhes (vagy terhességet tervező) női betegnek mégis valproátot kell kapnia epilepszia kezelésére:

- Nincs olyan dózisküszöb, ami nem jelent kockázatot. Ugyanakkor, a veleszületett fejlődési rendellenességek és idegrendszeri fejlődési zavarok kockázata nagyobb adagok esetén magasabb
- A legkisebb hatásos adagot kell alkalmazni és a napi valproát adagot több kisebb adagra osztani, és ennek megfelelően bevenni a nap során
- A retard gyógyszerformák kell előnyben részesítése az egyéb kezelési formákhoz képest, a magas plazma-csúcskoncentrációk elkerülése érdekében
- Minden, terhesség alatt valproátnak kitett beteget és partnerüket teratológiában jártas szakorvoshoz kell irányítani a terhességi expozíció értékelése és tanácsadás céljából.

További információk:

A Depakine és a Convulex gyógyszerek részletes alkalmazási előírása elektronikus úton elérhető az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet honlapján (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis).

Valproát- kezelés alatt bekövetkező terhességek bejelentése

A valproát-tartalmú készítményekkel kapcsolatos terhességeket, azok kimenetelét, illetve a készítményekkel kapcsolatos mellékhatásokat a Depakine készítménycsalád* esetén a Sanofi-aventis Zrt-nek, a Convulex készítménycsalád** esetén a G.L. Pharma M.K.K.K.-nak is jelentheti (amennyiben az OGYÉI-nek már bejelentette a mellékhatást, nem kell a jogosultnak is jelentenie) az alábbi elérhetőségeken:

*Depakine készítmények:

DEPAKINE 50 mg/ml szirup, DEPAKINE 100 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz, DEPAKINE CHRONO 300 mg és 500 mg filmtabletta

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Cím: 1045 Budapest, Tó utca 1-5.

Telefon: +36-1-505-0050

E-mail: pharmacovigilance-HU@sanofi.com

**Convulex készítmények:

CONVULEX 100 mg/ml oldatos injekció, CONVULEX 150 mg, 300 mg és 500 mg gyomornedv-ellenálló lágy kapszula, CONVULEX 300 mg és 500 mg retard filmtabletta, CONVULEX 50 mg/ml szirup gyermekeknek

G.L. Pharma M.K.K.K.

Cím: 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12.

Telefon: +36-1-486-1596

E-mail: office@gl-pharma.hu

Felhívás a mellékhatások jelentésére

A feltételezett mellékhatások az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) felé bejelenthetők. **Mellékhatás nélküli terhességek bejelentését a Hatóság nem kéri, ezeket a Forgalomba hozatali engedély jogosultja felé kell jelenteni.**

1. On-line bejelentő felületen

Az on-line bejelentőlap elektronikusan kitölthető, és egy kattintással egyszerűen továbbítható az OGYÉI részére.

(további tudnivalók: http://www.ogyei.gov.hu/MELLEKHATAS_BEJELENTES/).

2. Letölthető bejelentőlapon

A bejelentőlap elektronikusan vagy kinyomtatás után kézzel is kitölthető, és az OGYÉI részére e-mailben, faxon vagy postai úton küldhető vissza az alábbi elérhetőségek valamelyikére:

E-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

Fax: +36-1-886-9472

Levelezési cím: OGYÉI, 1372 Postafiók 450.

Irodalom

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, Hounscome 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 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
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis 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
13. Tomson Torbjörn et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015. 56 (7): 1006-1019
14. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, for the EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology* 2011;10:609–17