

EDUKAČNÍ MATERIÁL

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY,

kteří pečují o dívky, ženy
ve fertilním věku a muže
léčené valproátem ▼*

(v souladu
s Programem
prevence početí)

**PŘEČTĚTE SI TUTO PŘÍRUČKU PŘED KAŽDÝM PŘEDEPSÁNÍM VALPROÁTU
DÍVKÁM (JAKÉHOKOLI VĚKU), ŽENÁM VE FERTILNÍM VĚKU A MUŽŮM**

Informace o užívání valproátu jsou k dispozici také on-line na www.valproat.cz.

Doporučuje se, aby těhotné ženy užívající valproát byly zařazeny do registru určeného pro sledování užití antiepileptik během těhotenství.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Verze 3.0

Schváleno SÚKL: 05/2024

* Valproát je generický název zahrnující kyselinu valproovou, valproát sodný, valproát semisodný, valproát hořečnatý a valpromid.

OBSAH

DÍVKY A ŽENY VE FERTILNÍM VĚKU

- ▶ **1** Co musíte vědět o podmínkách pro předepisování valproátu u žen a dívek?..... 4-6
- ▶ **2** Jaká je vaše role při managementu, léčbě nebo péči?..... 7-19
- dívky/ženy ve fertilním věku s epilepsií, pokud jste:
 - Lékař specialista..... 8-9
 - Praktický lékař..... 10-11
 - ženy ve fertilním věku s bipolární poruchou, pokud jste:
 - Lékař specialista..... 12-13
 - Praktický lékař..... 14-15
 - dívky/ ženy ve fertilním věku, pokud jste:
 - Gynekolog/porodník..... 16-17
 - Lékárník..... 18-19
- ▶ **3** Jaká jsou rizika valproátu, pokud se užívá během těhotenství?..... 20-23
- Vrozené vývojové vady
 - Neurovývojové poruchy

PACIENTI MUŽSKÉHO POHLAVÍ

- ▶ **1** Co musíte vědět o možném riziku pro děti narozené mužům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím..... 24
- ▶ **2** Jaká je vaše role při managementu, léčbě nebo péči o muže s epilepsií nebo bipolární poruchou, pokud jste:
 - Lékař specialista..... 25
 - Praktický lékař..... 25
 - Lékárník..... 25

Účel této příručky pro zdravotnické pracovníky

Užívání valproátu během těhotenství je škodlivé pro nenarozené dítě. U dětí vystavených valproátu in utero je přítomno vyšší riziko:

- vrozených vývojových vad,
- neurovývojových poruch.

Existuje možné riziko neurovývojových poruch u dětí narozených mužům léčeným valproátem 3 měsíce před početím.

Edukační materiály týkající se použití valproátu byly vypracovány speciálně pro zdravotnické pracovníky a pro ženy a muže léčené valproátem.

Edukační materiály obsahují:

- tuto příručku pro zdravotnické pracovníky
- roční formulář potvrzující poučení o riziku (dívky/ženy ve fertilním věku)
- 2 rozdílné patientské příručky (dívky/ženy ve fertilním věku a pacienti mužského pohlaví)
- kartu pacienta

Cílem této příručky pro zdravotnické pracovníky je poskytnout všem zdravotnickým pracovníkům zapojeným do péče o pacienty informace:

- o podmínkách pro předepisování u dívek, žen ve fertilním věku a u mužů
- o teratogenních a neurovývojových rizicích spojených s užíváním valproátu během těhotenství,
- o možném riziku neurovývojových poruch u dětí narozených mužům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím,
- o opatřeních nezbytných k minimalizaci těchto rizik.

Tato příručka pro zdravotnické pracovníky je určena pro:

- Lékaře specialisty
- Praktické lékaře
- Gynekology/porodníky
- Lékárníky

U nezletilých pacientek a u pacientů neschopných učinit informované rozhodnutí poskytněte informace rodičům/zákonnému zástupci/pečovateli a ujistěte se, že poskytnutým informacím bezvýhradně rozumí.

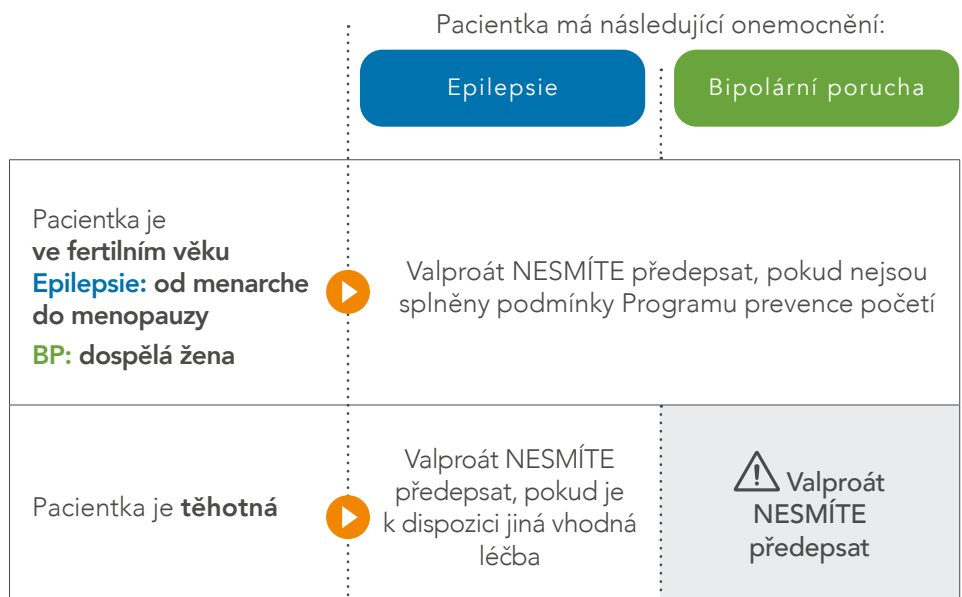
Před předepsáním valproátu si přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

1

Co musíte vědět o podmínkách pro předepisování valproátu u žen a dívek?

- Léčba valproátem musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě epilepsie nebo bipolární poruchy.
- Valproát se má používat k léčbě dívek a žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována.
- Valproát se předepisuje a vydává v souladu s podmínkami Programu prevence početí pro přípravky s obsahem valproátu.



Přehled podmínek Programu prevence početí (podrobnosti jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku):

- u pacientky zhodnoťte možnost otěhotnění
- vysvětlete rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch
- proveďte těhotenský test před zahájením léčby a podle potřeby i v průběhu léčby
- vysvětlete potřebu účinné antikoncepce po celou dobu léčby
- vysvětlete potřebu plánování těhotenství
- vysvětlete potřebu naléhavé konzultace s lékařem v případě otěhotnění
- pravidelně (nejméně jednou ročně) přehodnoťte léčbu specialistou
- poskytněte příručku pro pacientky
- při zahájení léčby a při každoroční kontrole vyplňte s pacientkou roční formulář potvrzující poučení o riziku

Tyto podmínky platí i pro ženy, které v současné době nejsou sexuálně aktivní, pokud předepisující lékař na základě přesvědčivých důkazů neusoudí, že u dané pacientky neexistuje riziko otěhotnění.

2

Jaká je vaše role?

Jak musíte postupovat, pokud pečujete o dívku léčenou valproátem

- Vysvětlete pacientce nebo jejím rodičům/pečovatelům (v závislosti na věku) rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch.
- Vysvětlete pacientce nebo jejím rodičům/pečovatelům, že má kontaktovat specialistu, jakmile dostane první menstruaci.
- Přehodnoťte potřebu léčby valproátem alespoň jednou ročně a zvažte alternativní možnosti léčby, jakmile se u pacientky objeví menarché.
- Snažte se převést pacientku na jinou léčbu dříve, než dosáhne dospělosti.

Specialista – Epilepsie

Praktický lékař – Epilepsie

Specialista – Bipolární porucha

Praktický lékař – Bipolární porucha

Gynekolog/porodník

Lékárník

SPECIALISTÉ předepisující valproát dívkám a ženám ve fertilním věku trpícím EPILEPSIÍ

PRVNÍ předepsání valproátu

- Pouze tehdy, pokud:
- jiná léčba není účinná nebo není tolerována
 - těhotenský test je negativní (u žen ve fertilním věku)

OPAKOVANÉ předepsání

NEPLÁNUJÍ
těhotenství

Přehodnoťte léčbu nejméně jednou ročně.

Vysvětlete/připomeňte následující informace a ujistěte se, že jim pacientka rozumí:

- I. Rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch u dětí vystavených valproátu in utero
- II. Povinné použití **účinné antikoncepce** (nejlépe nitroděložní tělísko nebo implantát nebo 2 doplňkové formy včetně bariérové metody)
 - i když má pacientka amenoreu
 - bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem
 - bez ohledu na stav sexuální aktivity
 - v případě potřeby odešlete pacientku do antikoncepční poradny
- III. **Potřeba následujících opatření:**
 - těhotenský test během léčby v případě potřeby
 - **plánování** těhotenství
 - **přehodnocení** léčby epilepsie u Vás jednou ročně

Vyplňte a podepište roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a při každoroční kontrole. Předejte a prodiskutujte příručku pro pacientky.

Specifické informace pro dívky:

- I. Vysvětlete rodičům/pečovatelům (a dívkám v závislosti na věku) rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch.
- II. Vysvětlete rodičům/pečovatelům (a dívkám v závislosti na věku), že je nutné kontaktovat specialistu, jakmile dívka užívající valproát dostane první menstruaci.
- III. Zvažte nejvhodnější dobu pro doporučení antikoncepce.
- IV. Přehodnoťte potřebu léčby valproátem alespoň jednou ročně.
- V. Snažte se převést dívky na jinou léčbu dříve, než dosáhnou dospělosti.

! Poučte pacientku, že pokud otěhotní nebo se bude domnívat, že je těhotná, **nesmí přestat užívat valproát, ale měla by Vás okamžitě kontaktovat.**

PRO VŠECHNY PACIENTKY: Vyplňte a podepište **roční formulář potvrzující poučení o riziku** (ve 2 kopiích) při zahájení léčby a poté jednou ročně; předejte a prodiskutujte **příručku pro pacientky**.

valproátu u žen, které

PLÁNUJÍ
těhotenství

U epilepsie je valproát kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.

Vysvětlete, že antikoncepce smí být vysazena až po úplném ukončení léčby valproátem.

NEPLÁNOVANĚ
otěhotní

Pacientka nesmí sama vysadit valproát a musí se s Vámi co nejdříve poradit.

- I. Informujte pacientku a jejího partnera o rizicích:
 - pro nenarozené dítě vystavené valproátu in utero
 - neléčené epilepsie během těhotenství
- II. Vysvětlete **potřebu přejít na jinou léčbu, pokud je to vhodné, a že to vyžaduje čas:**
 - nový lék je zaváděn postupně jako doplněk k valproátu – dosažení účinné dávky vyžaduje až 6 týdnů
 - pak se postupně vysazuje valproát po dobu několika týdnů až měsíců – běžně 2–3 měsíce
- III. Pokud se během vysazování valproátu objeví epileptický záchvat, udržujte minimální požadovanou dávku

Vyplňte a podepište roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a při každoroční kontrole. Předejte a prodiskutujte příručku pro pacientky.

! Pokud těhotná žena musí ve výjimečných případech užívat valproát na epilepsii, valproát se má přednostně předepisovat

- jako monoterapie
- v nejnižší účinné dávce a denní dávka má být rozdělena do několika menších dávek
- ve formě s prodlouženým uvolňováním

Odešlete pacientku a jejího partnera ke gynekologovi, který zahájí vhodné sledování těhotenství (včetně prenatálního sledování za účelem odhalení možného výskytu defektů neurální trubice nebo jiných malformací).

PRAKTIČTÍ LÉKAŘI pečující o dívky a ženy ve fertilním věku, které trpí **EPILEPSIÍ** a užívají **valproát**

Pokud pacientka...

NEPLÁNUJE
těhotenství

Při každé návštěvě...



Vysvětlete/připomeňte následující informace
a ujistěte se, že jim pacientka rozumí:

- I. Rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch u dětí vystavených valproátu in utero:
- II. Povinné použití **účinné antikoncepce** (nejlépe nitroděložní tělíčko nebo implantát nebo 2 doplňkové formy včetně bariérové metody)
 - i když má pacientka amenoreu
 - bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem
 - bez ohledu na stav sexuální aktivity
- III. **Potřeba následujících opatření:**
 - těhotenský test během léčby v případě potřeby
 - **plánování** těhotenství
 - **každoroční přehodnocení** léčby epilepsie u **specialisty**



Předejte pacientce příručku pro pacientky.



Specifické informace pro dívky:

- I. Vysvětlete rodičům/pečovatelům (a dívkám v závislosti na věku) rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch.
- II. Vysvětlete rodičům/pečovatelům (a dívkám v závislosti na věku), že je nutné kontaktovat specialistu pro zvážení jiné léčby, jakmile dívka užívající valproát dostane první menstruaci.
- III. Zvažte nejvhodnější dobu pro doporučení antikoncepce.



Poučte pacientku, že pokud otěhotní nebo se bude domnívat, že je těhotná, **nesmí přestat užívat valproát, ale měla by okamžitě kontaktovat specialistu.**

PRO VŠECHNY PACIENTKY: Předejte a prodiskutujte **příručku pro pacientky**.

Pokud pacientka...

PLÁNUJE
těhotenství

Pokud pacientka...

NEPLÁNOVANĚ
otěhotní

U epilepsie je valproát kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.

Vysvětlete, že antikoncepce smí být vysazena až po úplném ukončení léčby valproátem.

Pacientka nesmí sama vysadit valproát a musí se co nejdříve poradit se specialistou.



- I. **Informujte pacientku a jejího partnera o rizicích:**
 - pro nenarozené dítě vystavené valproátu in utero
 - neléčené epilepsie během těhotenství
- II. **Odešlete pacientku urychleně k lékaři specialistovi**, který případně převede pacientku na jinou vhodnou léčbu.
- III. **Sdělte pacientce, že má pokračovat v užívání valproátu až do vyšetření u specialisty.**



Předejte pacientce příručku pro pacientky.

Odešlete pacientku a jejího partnera ke gynekologovi k vyhodnocení a dalšímu poradenství.

SPECIALISTÉ předepisující valproát ženám ve fertilním věku trpícím BIPOLÁRNÍ PORUCHOU

PRVNÍ předepsání valproátu

- Pouze tehdy, pokud:
- jiná léčba není účinná nebo není tolerována
 - těhotenský test je negativní

OPAKOVANÉ předepsání

NEPLÁNUJÍ
těhotenství

Přehodnoťte léčbu
alespoň jednou ročně.

Vysvětlete/připomeňte následující informace
a ujistěte se, že jim pacientka rozumí:

- I. Rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch u dětí vystavených valproátu in utero
- II. Povinné použití **účinné antikoncepce** (nejlépe nitroděložní tělísko nebo implantát nebo 2 doplňkové formy včetně bariérové metody)
 - i když má pacientka amenoreu
 - bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem
 - bez ohledu na stav sexuální aktivity
 - v případě potřeby odešlete pacientku do antikoncepční poradny
- III. **Potřeba následujících opatření:**
 - těhotenský test během léčby v případě potřeby
 - **plánování** těhotenství
 - **přehodnocení** léčby bipolární poruchy u Vás **jednou ročně**

Vyplňte a podepište roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a při každoroční kontrole. Předejte a prodiskutujte příručku pro pacientky.

Poučte pacientku, že pokud otěhotní nebo se bude domnívat, že je těhotná, **nesmí přestat užívat valproát, ale měla by Vás okamžitě kontaktovat.**

PRO VŠECHNY PACIENTKY: Vyplňte a podepište **roční formulář potvrzující poučení o riziku** (ve 2 kopiích) při zahájení léčby a poté jednou ročně; předejte a prodiskutujte **příručku pro pacientky**.

valproátu u žen, které

PLÁNUJÍ
těhotenství

U bipolární poruchy je valproát kontraindikován během těhotenství.

Před otěhotněním převedte
pacientku na jinou léčbu.

NEPLÁNOVANĚ
otěhotní

Pacientka nesmí sama vysazovat
valproát a měla by se s Vámi
urychleně poradit o dalším postupu.

Informujte pacientku a jejího partnera o rizicích:

- pro nenarozené dítě vystavené valproátu in utero
- neléčené bipolární poruchy během těhotenství

- Vysvětlete, že antikoncepce smí být vysazena až po úplném ukončení léčby valproátem.
- Valproát se má vysazovat postupně během několika týdnů, aby se snížilo riziko časných recidiv.¹

• Vysad'te valproát a přejděte na jinou léčbu – **doporučuje se rychlé snížení dávky během zavádění jiné léčby.**²
Odešlete pacientku a jejího partnera ke gynekologovi, který zahájí vhodné sledování těhotenství (včetně prenatálního sledování za účelem odhalení možného výskytu defektů neurální trubice nebo jiných malformací).

Vyplňte a podepište roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a při každoroční kontrole. Předejte a prodiskutujte příručku pro pacientky.

PRAKTIČTÍ LÉKAŘI pečující o ženy ve fertilním věku, které trpí **BIPOLÁRNÍ PORUCHOU** a užívají **valproát**

Pokud pacientka...

NEPLÁNUJE
těhotenství

Při každé návštěvě...

**Vysvětlete/připomeňte následující informace
a ujistěte se, že jim pacientka rozumí**

- I. **Rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch u dětí vystavených valproátu in utero**
- II. Povinné použití **účinné antikoncepce** (nejlépe nitroděložní tělíčko nebo implantát nebo 2 doplňkové formy včetně bariérové metody)
 - i když má pacientka amenoreu
 - bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem
 - bez ohledu na stav sexuální aktivity
- III. **Potřeba následujících opatření:**
 - těhotenský test během léčby v případě potřeby
 - **plánování** těhotenství
 - **každoroční přehodnocení** léčby bipolární poruchy u **specialisty**

Předejte pacientce příručku pro pacientky.

PRO VŠECHNY PACIENTKY: Předejte a prodiskutujte **příručku pro pacientky**.

Pokud pacientka...

PLÁNUJE
těhotenství

Pokud pacientka...

NEPLÁNOVANĚ
otěhotní

U bipolární poruchy je valproát kontraindikován během těhotenství.

Vysvětlete, že antikoncepce smí být vysazena až po úplném ukončení léčby valproátem.

Pacientka nesmí sama vysadit valproát a musí se co nejdříve poradit se specialistou.

- I. **Informujte pacientku a jejího partnera o rizicích**
 - pro nenarozené dítě vystavené valproátu in utero
 - neléčené bipolární poruchy během těhotenství
- II. **Odešlete pacientku ke specialistovi**, který jí předepíše jinou léčbu.

Předejte pacientce příručku pro pacientky.

Odešlete pacientku a jejího partnera ke gynekologovi k vyhodnocení a dalšímu poradenství.



Poučte pacientku, že pokud otěhotní nebo se bude domnívat, že je těhotná, **nesmí přestat užívat valproát, ale měla by okamžitě kontaktovat specialistu.**

GYNEKOLOGOVÉ/ PORODNÍCI pečující o dívky a ženy ve fertilním věku užívající valproát

DÍVKY A NETĚHOTNÉ ŽENY
užívající valproát

▶ Vysvětlíte/připomenete následující informace
a ujistěte se, že jim pacientka rozumí:

- I. Rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch u dětí vystavených valproátu in utero
- II. Povinné použití účinné antikoncepce (nejlépe nitroděložní tělíčko nebo implantát nebo 2 doplňkové formy včetně bariérové metody)
 - i když má pacientka amenoreu
 - bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem
 - bez ohledu na stav sexuální aktivity
- III. **Potřeba následujících opatření:**
 - těhotenský test během léčby v případě potřeby
 - **plánování** těhotenství
 - **přehodnocení** léčby **specialistou jednou ročně**

▶ Předejte pacientce příručku pro pacientky.



Poučte pacientku, že pokud otěhotní nebo se bude domnívat, že je těhotná, **nesmí přestat užívat valproát, ale měla by okamžitě kontaktovat specialistu.**

PRO VŠECHNY PACIENTKY: Předejte a prodiskutujte příručku pro pacientky.

U epilepsie je valproát kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.

U bipolární poruchy je valproát kontraindikován během těhotenství.

Pokud se žena dostaví na konzultaci ohledně **EXPOZICE BĚHEM
TĚHOTENSTVÍ: ODEŠLETE JI KE 2 SPECIALISTŮM:**

▶ **Specialista č. 1**

Specialista na onemocnění, pro které je valproát předepisován, k posouzení a poučení ohledně přechodu na jinou léčbu a vysazení léčby, pokud je pro pacientku takový postup vhodný

▶ **Specialista č. 2**

Specializované pracoviště se zkušenostmi s diagnostikou vrozených malformací, které zahájí vhodné sledování těhotenství (včetně prenatalního sledování k odhalení možného výskytu defektů neurální trubice nebo jiných malformací) za účelem hodnocení stavu a poradenství.

▶ Předejte pacientce příručku pro pacientky.

LÉKÁRNÍCI poskytující konzultace dívkám a ženám ve fertlím věku užívajícím valproát

► Vysvětlete/připomeňte následující informace a ujistěte se, že jim pacientka rozumí:

- I. **Rizika vrozených vývojových vad a neurovývojových poruch u dětí vystavených valproátu in utero**
- II. Povinné použití **účinné antikoncepce** (nejlépe nitroděložní tělíčko nebo implantát nebo 2 doplňkové formy včetně bariérové metody)
 - i když má pacientka amenoreu
 - bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem
 - bez ohledu na stav sexuální aktivity
- III. **Potřeba následujících opatření:**
 - těhotenský test během léčby v případě potřeby
 - **plánování** těhotenství
 - přehodnocení léčby **specialistou jednou ročně**

PRO VŠECHNY PACIENTKY: Předejte pacientce kartu pacienta.

U epilepsie je valproát kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.

U bipolární poruchy je valproát kontraindikován během těhotenství.

► Informace o edukačních materiálech:

KARTA PACIENTA

- Zajistěte, aby byla předána pacientkám.
- Prodiskutujte kartu s pacientkami při každém výdeji valproátu.
- Poučte pacientky, že mají nosit kartu neustále s sebou.

PŘÍRUČKA PRO PACIENTKY

- Ujistěte se, že ji pacientka obdržela.

ONLINE INFORMACE

- Upozorněte pacientky, že k online informacím se dostanou také naskenováním QR kódu (v příbalové informaci/na krabičce).



Poučte pacientku, že pokud otěhotní nebo se bude domnívat, že je těhotná, **nesmí přestat užívat valproát, ale měla by okamžitě kontaktovat specialistu.**

3

Jaká jsou rizika valproátu, pokud se užívá během těhotenství?

Užívání valproátu během těhotenství je škodlivé pro nenarozené dítě. U dětí vystavených valproátu in utero je přítomno vyšší riziko:

- vrozených vývojových vad,
- neurovývojových poruch.

Riziko je závislé na dávce. Neexistuje žádná prahová dávka, pod kterou by neexistovalo žádné riziko. Jakákoli dávka valproátu během těhotenství může být škodlivá pro nenarozené dítě.

Povaha rizik pro děti vystavené valproátu během těhotenství je stejná bez ohledu na indikaci, pro kterou byl valproát předepsán.

Léčba valproátem v monoterapii i v kombinované léčbě s jinými antiepileptiky je často spojena s abnormálním výsledkem těhotenství.

Expozice valproátu in utero může také vést k následujícím stavům:

- jednostranné nebo oboustranné poškození sluchu nebo hluchota, které nemusí být reverzibilní⁴
- oční malformace (včetně kolobomů, mikroftalmu), které byly hlášeny ve spojení s jinými vrozenými malformacemi. Tyto oční malformace mohou ovlivnit vidění.

Dostupné důkazy neprokazují, že by suplementace folátem zabraňovala vrozeným vadám způsobeným expozicí valproátu.⁵

1. Vrozené vývojové vady

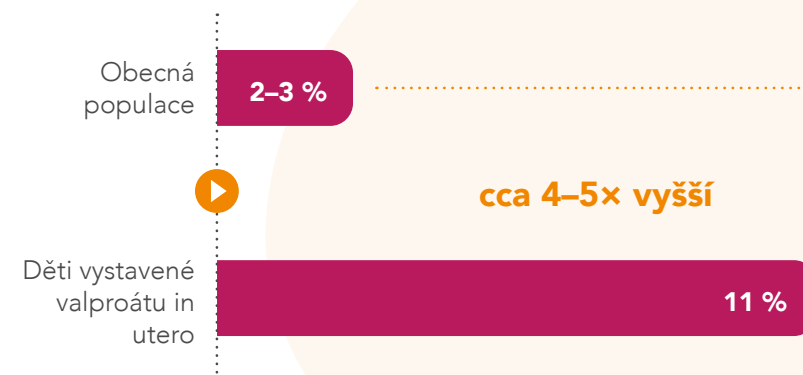
Přibližně 11 %³ dětí narozených ženám trpícím epilepsií, které byly vystaveny valproátu v monoterapii během těhotenství, mělo závažné vrozené vývojové vady.

Toto riziko je vyšší než u běžné populace (asi 2–3 %).

Dostupné údaje ukazují zvýšený výskyt menších či větších vývojových vad. Mezi nejčastější typy vývojových vad patří:

- defekty neurální trubice
- dysmorfie obličeje
- rozštěp rtu a patra
- kraniostenóza
- srdeční, renální a urogenitální vady
- defekty končetin (včetně oboustranné aplazie radia)
- mnohočetné anomálie s postižením různých tělesných systémů

Riziko vrozených vývojových vad:



3

Jaká jsou rizika valproátu, pokud se užívá během těhotenství?

2. Neurovývojové poruchy

- ▶ Expozice valproátu in utero může mít nepříznivé účinky na psychický a fyzický vývoj exponovaných dětí.
- ▶ Přesné rizikové období těhotenství je nejisté a **nelze vyloučit možnost rizika v průběhu celého těhotenství**.
- ▶ Až 30 či 40 % předškolních dětí vystavených valproátu in utero může vykazovat zpoždění raného vývoje, jako je např.:⁶⁻⁹
 - opožděná řeč a chůze
 - nižší intelektuální schopnosti
 - zhoršené jazykové schopnosti (mluvení a porozumění)
 - problémy s pamětí
- ▶ U dětí školního věku (6 let), které mají v anamnéze expozici valproátu in utero, byl naměřený inteligenční kvocient v průměru o 7–10 bodů nižší než u dětí vystavených jiným antiepileptikům.¹⁰ Údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené.
- ▶ Zvýšené riziko u dětí, které mají v anamnéze expozici valproátu in utero, ve srovnání s neexponovanou populací:
 - porucha pozornosti/hyperaktivity¹¹: cca 1,5× vyšší,
 - porucha autistického spektra¹²: cca 3× vyšší
 - dětský autismus¹²: cca 5× vyšší

Zvýšená rizika u dětí vystavených valproátu in utero:



1

Co musíte vědět o riziku pro děti narozené mužům léčeným valproátem 3 měsíce před početím

Retrospektivní observační studie provedená ve 3 evropských severovýchodních zemích naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí (od 0 do 11 let) narozených mužům léčeným valproátem v monoterapii během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi narozenými mužům léčeným lamotriginem nebo levetiracetamem v monoterapii.

Hodnota adjusted cumulative risk pro NDD u dětí narozených mužům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi narozenými mužům léčeným lamotriginem nebo levetiracetamem:

Skupina léčená valproátem v monoterapii

4,0–5,6 %

Skupina léčená lamotriginem/levetiracetamem v monoterapii

2,3–3,2 %

Hodnota pooled adjusted hazard ratio pro NDD získaná z metaanalýzy údajů byla 1,50 (95% CI: 1,09–2,07).

Studie nebyla dostatečně rozsáhlá, aby prozkoumala souvislosti se specifickými podtypy NDD (kombinovaný výsledek zahrnoval poruchu autistického spektra, mentální postižení, poruchu komunikace, poruchu pozornosti/hyperaktivity, poruchy hybnosti). Vzhledem k omezením studie, včetně potenciálního zkreslení indikací a rozdílů v době sledování mezi expozičními skupinami, se považuje riziko NDD u dětí otců, kteří užívali valproát během 3 měsíců před početím, za potenciální riziko, příčinná souvislost s valproátem není potvrzena.

Studie nehodnotila riziko NDD u dětí narozených mužům, kteří ukončili léčbu valproátem více než 3 měsíce před početím (tj. byla umožněna nová spermatogeneze bez expozice valproátu).

Pozorované potenciální riziko NDD po otcovské expozici během 3 měsíců před početím je nižší než známé riziko NDD po expozici matky během těhotenství.

2

Jaká je vaše role při managementu, léčbě nebo péči o muže s epilepsií nebo bipolární poruchou?

Léčba valproátem by měla být zahájena a sledována specialistou na léčbu epilepsie nebo bipolární poruchy (nebo migrény).

SPECIALISTA a PRAKTICKÝ LÉKAŘ

Vysvětlete / připomeňte následující informace a ujistěte se, že jim pacient rozumí:

- I. Potenciální riziko neurovývojových poruch u dětí narozených mužům léčeným valproátem 3 měsíce před početím.
- II. Studie nehodnotila riziko NDD u dětí narozených mužům, kteří ukončili léčbu valproátem více než 3 měsíce před početím.
- III. Jako preventivní opatření s pacientem pravidelně diskutujte o potřebě:
 - zvážit **účinnou antikoncepci**, a to i pro partnerku, během léčby valproátem a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení
 - **konzultovat** se specialistou vhodné **alternativy léčby**, pokud pacient plánuje počít dítě a před vysazením antikoncepce.
- IV. Pacienti mužského pohlaví **by neměli darovat sperma** během léčby valproátem a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení.

Pacienti mužského pohlaví léčení valproátem by měli být pravidelně kontrolováni předepisujícím lékařem, aby se vyhodnotilo, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou.

U pacientů mužského pohlaví, kteří plánují počít dítě, je třeba zvážit vhodné alternativy léčby a projednat je s nimi. V každém případě by měly být posouzeny individuální okolnosti.

Doporučuje se, aby se dle potřeby pacient obrátil na specialistu se zkušenostmi s léčbou epilepsie, bipolární poruchy nebo migrény.

Předejte příručku pro pacienty mužského pohlaví.

LÉKÁRNÍK

- Ujistěte se, že pacient dostal příručku pro pacienty mužského pohlaví a kartu pacienta.
- Připomeňte, že informace jsou k dispozici také na www.valproat.cz a na obalu přípravku.

REFERENCE

1. 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.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. 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.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard 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.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.

POZNÁMKY

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

POZNÁMKY

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

