

EDUKAČNÍ MATERIÁL

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Informace o rizicích užívání valproátu, který je podáván ženám a těhotným ženám.

Antikoncepce a prevence otěhotnění

Tuto příručku si pečlivě přečtete ještě před tím, než předepíšete pacientce valproát. Tato příručka je určena k minimalizaci rizika jako součást Programu prevence početí při léčbě valproátem. Jejím účelem je minimalizovat vystavení těhotných žen účinkům valproátu. Informace o užívání valproátu lze nalézt také on-line na adrese www.valproat.cz. Doporučuje se, aby těhotné ženy, které užívají 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 léčebných osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

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

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

ÚČEL PŘÍRUČKY

Tato příručka pro zdravotnické pracovníky je edukačním materiálem a je součástí Programu prevence početí u pacientek léčených valproátem, který se zaměřuje jak na zdravotníky, tak na pacientky. Účelem příručky je poskytnout informace o teratogenních rizicích spojených s užíváním valproátu v průběhu těhotenství, o opatřeních nezbytných k minimalizaci rizik u Vašich pacientek, a zajistit, aby pacientky dostatečně těmto rizikům porozuměly. Příručka poskytuje aktuální informace o rizicích vrozených malformací a neurovývojových poruch u dětí, které byly během těhotenství vystaveny působení valproátu. Podstata rizik u dětí vystavených působení valproátu v průběhu těhotenství je stejná bez ohledu na indikaci, pro kterou byl valproát předepsán. Opatření k minimalizaci rizik popsaná v této příručce se proto vztahují k užívání valproátu bez ohledu na indikaci. Mezi edukační materiály, které byly vytvořeny přímo pro dívky a ženy v plodném věku užívající valproát, patří:

- Informační příručka pro pacientky;
- Roční formulář potvrzující poučení o riziku;
- Pacientská karta.

Tuto příručku používejte společně s Informační příručkou pro pacientku.

Informační příručku pro pacientku poskytněte všem pacientkám léčeným valproátem – dívkám a ženám ve fertilním věku nebo jejich rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům v případě pacientek, které jsou nezletilé nebo nejsou schopné se zodpovědně rozhodnout.

Roční formulář potvrzující poučení o riziku používejte a jeho použití zdokumentujte, a to při zahájení léčby valproátem, při pravidelných ročních kontrolách léčby u specialisty a dále pak v případě každého těhotenství, které se objeví v průběhu léčby.

Pacientskou kartu předejte pacientce pokaždé, když jí předepíšete/vydáte valproát.

V případě pacientek, které jsou nezletilé nebo nejsou schopné učinit zodpovědné rozhodnutí, poskytněte informace o účinných metodách antikoncepce a užívání valproátu během těhotenství rodičům/zákonným zástupcům/ opatrovníkům a ujistěte se, že těmto informacím rozumí.

Před tím, než předepíšete valproát své pacientce, přečtěte si prosím poslední verzi Souhrnu údajů o přípravku.

SHRNUTÍ

Valproát obsahuje kyselinu valproovou, jejíž užívání v průběhu těhotenství je spojeno se:

- zvýšeným rizikem vzniku vrozených malformací
- zvýšeným rizikem vzniku neurovývojových vad

SPECIALISTÉ A PRAKTIČTÍ LÉKAŘI*:

Léčba valproátem může být zahájena u dospívajících dívek, pouze pokud ostatní léčba není účinná nebo ji pacientka netoleruje. Před zahájením léčby valproátem je nezbytné vyloučit těhotenství. Léčba valproátem nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku, u kterých nebyl doložen těhotenský test s negativním výsledkem (stanovený z plazmy) provedený ve zdravotnickém zařízení, aby nedošlo k nevědomému podávání valproátu v těhotenství. Pokud se rozhodnete léčit valproátem dívku, dospívající ženu nebo ženu ve fertilním věku, je nezbytné tuto léčbu při pravidelných kontrolách, nejméně však 1× ročně, vždy přehodnotit.

Pacientka – první preskripce

1. Léčbu valproátem zahajte pouze tehdy, pokud jiná léčba není vhodná;
2. Pacientce vysvětlete rizika spojená s užíváním valproátu během těhotenství;
3. Pacientce vysvětlete povinnost používat účinnou metodu antikoncepce nepřetržitě v průběhu celé léčby;
4. Pacientce zdůrazněte, aby Vás neprodleně kontaktovala, pokud otěhotní nebo se domnívá, že by mohla být těhotná.

Ženy ve fertilním věku, které neplánují otěhotnět

1. Při každé návštěvě pacientky znovu přehodnoťte, zda je pro ni léčba valproátem stále vhodná;
2. Při každé návštěvě pacientce připomeňte rizika spojená s užíváním valproátu během těhotenství;
3. Při každé návštěvě pacientce rovněž zdůrazněte, že po celou dobu léčby valproátem musí nepřetržitě používat účinnou antikoncepci;
4. Při každé návštěvě pacientce připomeňte, že Vás musí neprodleně kontaktovat, pokud otěhotní nebo se domnívá, že by mohla být těhotná.

Ženy ve fertilním věku, které plánují otěhotnět

1. Připomeňte pacientce rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
2. Léčbu valproátem ukončete a pacientku převedte na jinou alternativní léčbu, pokud je to možné (viz. kapitola 5);
3. Pacientce připomeňte, že převedení na alternativní léčbu vyžaduje čas;
4. Pacientce vysvětlete, že používání účinné antikoncepce může být ukončeno až v okamžiku, kdy je léčba valproátem kompletně ukončena.

Ženy neplánovaně těhotné

1. Vyzvěte pacientku, aby Vás neodkladně navštívila;
2. Vysvětlete pacientce, aby ve stávající léčbě pokračovala až do Vašeho setkání;
3. Ujistěte se, že pacientka i její partner rozumí rizikům spojeným s užíváním valproátu a odešlete je na další konzultaci ke specialistovi;
4. Pokud je to možné, přerušte léčbu valproátem a převedte pacientku na alternativní léčbu (viz. kapitola 5).

GYNEKOLOGOVÉ / PORODNÍCI*:

1. Navrhněte pacientce konzultaci ohledně účinných metod antikoncepce a plánovaného těhotenství;
2. Poskytněte pacientce veškeré informace o rizicích spojených s užíváním valproátu během těhotenství;
3. Pokud Vás pacientka kontaktuje ohledně těhotenství, doporučte jí a jejímu partnerovi návštěvu specialisty v oblasti teratologie, aby s ním mohli probrat rizika spojená s expozicí během těhotenství

FARMACEUTI*:

1. Ujistěte se, že pacientská karta pro pacientky je vydána s každým novým balením valproátu a pacientka rozumí jejímu obsahu;
2. Připomeňte pacientce bezpečnostní informace a nezbytnost používat účinnou metodu antikoncepce;
3. Upozorněte ji, aby v případě, že plánuje otěhotnět nebo se domnívá, že by mohla být těhotná, nepřerušovala užívání valproátu a neprodleně kontaktovala svého lékaře.

* Více informací naleznete v kapitole 2.

1. INFORMACE O VROZENÝCH MALFORMACÍCH A NEUROVÝVOJOVÝCH PORUCHÁCH

Účinnou látkou valproátu je kyselina valproová, která má známé teratogenní účinky. Ty mohou způsobit vrozené malformace. Dostupná data rovněž ukazují, že vystavení plodu působení valproátu *in utero* může být spojeno se zvýšeným rizikem neurovývojových poruch. Tato rizika jsou stručně popsána níže.

1. Vrozené malformace

Metaanalýza (včetně registrů a kohortových studií) ukázala, že přibližně 11 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, má závažné kongenitální malformace. To je vyšší riziko, než je riziko závažných malformací v běžné populaci (přibližně 2–3 %). Riziko závažných kongenitálních malformací u dětí je vyšší po *in utero* expozici kombinované léčbě antiepilepti-

ky obsahujícími valproát než při kombinované léčbě antiepileptiky bez valproátu. Toto riziko je závislé na dávce při užívání valproátu v monoterapii a dostupné údaje naznačují, že je závislé na dávce i při užívání valproátu v kombinované léčbě. Prahovou hodnotu, pod níž žádné riziko neexistuje, ale nelze stanovit.

Mezi nejčastější typy malformací patří defekty neurální trubice, obličejový dysmorfismus, rozštěp rtu a patra, kraniostenóza, kardiální, renální a urogenitální poruchy, defekty končetin (včetně bilaterální aplazie radia) a mnohočetné anomálie zahrnující různé tělesné systémy.

Při *in utero* expozici valproátu může také dojít k:

- jednostrannému nebo oboustrannému poškození sluchu nebo hluchotě, které mohou být nevratné²,
- malformacím oka (včetně kolobomů a mikroftalmů), které byly hlášeny ve spojení s dalšími kongenitálními malformacemi. Tyto malformace oka mohou ovlivňovat vidění.

2. NEUROVÝVOJOVÉ PORUCHY

Údaje ukazují, že expozice valproátu *in utero* může mít nepříznivé účinky na duševní a fyzický vývoj exponovaných dětí. Zdá se, že riziko poruch vývoje nervového systému (včetně autismu) je závislé na dávce, když je valproát užíván v monoterapii. Na základě dostupných údajů ale prahovou dávku, pod níž nehrozí riziko, není možné stanovit. Rizika poruch vývoje nervového systému u potomků byla při podání valproátu v kombinované léčbě s dalšími antiepileptiky během těhotenství také významně zvýšená ve srovnání s riziky u dětí běžné populace nebo narozených matkám s neléčenou epilepsií. Přesné gestační období s rizikem těchto účinků není určité a možnost rizika v průběhu celého těhotenství nelze vyloučit.

Studie³⁻⁶ u dětí předškolního věku vystavených *in utero* valproátu, při podávání valproátu v monoterapii, ukazují, že až 30–40% má zpoždění v raném vývoji, jako např. mluví a chodí později, mají snížené intelektové schopnosti, špatné jazykové dovednosti (mluvení a porozumění) a problémy s pamětí.

Intelligenční kvocient (IQ), měřený dětem školního věku (6 let) s anamnézou expozice valproátu *in utero*, byl v průměru o 7–10 bodů nižší než u dětí vystavených jiným antiepileptikům⁷. 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 ohledně dlouhodobých výstupů.

Dostupné údaje z populační studie ukazují, že děti vystavené působení valproátu *in utero* jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy autistického spektra (přibližně 3násobně) a dětského autismu (přibližně 5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii⁸.

Dostupné údaje z jiné populační studie ukazují, že děti vystavené působení valproátu *in utero* jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) (přibližně 1,5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii⁹.

2. ÚLOHA RŮZNÝCH ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ*

SPECIALISTA (lékař zabývající se léčbou epilepsie, bipolární poruchy, migrény):

- Diagnostika;
- Zahájení léčby na základě negativního výsledku těhotenského testu (stanovení z krevní plazmy);
- Vysvětlení rizika vzniku vrozených malformací a neurovývojových poruch při užívání valproátu v průběhu těhotenství a ujistění se, že pacientka těmito informacím porozuměla;
- Předání Informační příručky pro pacientku. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou také dostupné online na: www.valproat.cz;*
- Poskytování poradenství v oblasti účinné metody antikoncepce a prevence početí;
- Výroční přehodnocení léčby a další přehodnocení dle potřeby

- Převedení a přerušování léčby
- Vyplnění a podpis Ročního formuláře potvrzující poučení o riziku při:
 - » zahájení léčby;
 - » při každé výroční návštěvě;
 - » pokud pacientka konzultuje plánované nebo neplánované těhotenství
- V případě exponovaného těhotenství odeslání ke specialistovi na těhotenský monitoring a ke specialistovi v oboru teratologie ke konzultaci ohledně exponovaného těhotenství.

PRAKTICKÝ LÉKAŘ:

- Pacientce doporučí návštěvu specialisty, který potvrdí diagnózu epilepsie nebo bipolární poruchy a zahájí léčbu.
- Dohlídí na odpovídající průběh léčby;
- Připomíná pacientce její pravidelné výroční návštěvy u specialisty;
- Informuje pacientku o všech rizicích spojených s užíváním valproátu v průběhu těhotenství a přesvědčí se, že pacientka těmito rizikům rozumí;
- Poskytne poradenství v oblasti účinné metody antikoncepce a prevence početí.
- S dotazy týkajícími se těhotenství odkáže pacientku na specialistu.
- Pacientce doporučí návštěvu specialisty v případě převedení a přerušování léčby nebo v případě zhoršení jejího zdravotního stavu;
- Pacientce poskytne Informační příručku pro pacientky. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou dostupné online na: www.valproat.cz.*

GYNEKOLOG/PORODNÍK:

- Poskytne poradenství v oblasti účinné metody antikoncepce a prevence početí
- Poskytne úplnou informaci ohledně rizik při užívání valproátu v průběhu těhotenství a ujistí se, že pacientka těmito informacím porozuměla
- Pokud pacientka otěhotní nebo zvažuje těhotenství, odešle ji na konzultaci k jejímu specialistovi.
- Pokud pacientka otěhotní, doporučí jí a jejímu partnerovi návštěvu specialisty v oblasti teratologie ke konzultaci ohledně exponovaného těhotenství.

FARMACEUT:

- Ujistí se, že patientská karta je pacientce vydána s každým novým balením valproátu. Rovněž se ujistí, že pacientka rozumí jejímu obsahu;
- Připomene pacientce bezpečnostní informace a nezbytnost používat účinnou metodu antikoncepce;
- Ujistí se, že pacientka dostala Informační příručku pro pacientky. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou dostupné online na: www.valproat.cz;*
- Upozorní pacientku, aby v případě, že plánuje otěhotnět nebo má podezření, že je těhotná, pokračovala v užívání valproátu a neprodleně kontaktovala svého lékaře;
- Valproát vydává vždy v originálním balení s varováním na krabičce.

* Další doporučení naleznete v kapitole 4.

3. PODMÍNKY PRO PŘEDEPISOVÁNÍ VALPROÁTU: PROGRAM PREVENCE POČETÍ

Valproát je účinný v léčbě epilepsie a bipolární poruchy. U dospívajících dívek a žen ve fertilním věku musí být léčba zahájena a vedena specialistou, který má zkušenosti s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy. Valproát nemá být podáván dospívajícím dívkám a ženám ve fertilním věku, pokud existuje jiná alternativní léčba,

kteřá je účinná a tolerovaná. U dospívajících dívek a žen ve fertilním věku může být léčba valproátem zahájena pouze tehdy, pokud jsou splněny podmínky Programu prevence početí při léčbě valproátem (viz níže).

Podmínky Programu prevence početí

Předepisující lékař musí zajistit, aby:

- v každém jednotlivém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuze s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení
- byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením k minimalizaci rizika.
- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění;
- pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.
- pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a dle potřeby i v jejím průběhu.
- pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a byla schopna používat účinnou antikoncepci* bez přerušování po celou dobu léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocení léčby specialistou, který má zkušenosti s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy (nebo migrény).
- pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před počatím a přerušování užívání antikoncepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela Informační příručku pro pacientky;
- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (Roční formulář potvrzující poučení o riziku).

Tyto podmínky se týkají i žen, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud předepisující lékař došel k závěru, že nemá přesvědčivé důkazy o nemožnosti otěhotnění.

* Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživateli, jako je nitroděložní tělísko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru antikoncepční metody posouzeny individuální okolnosti včetně diskuze s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

4. LÉČBA PACIENTEK VALPROÁTEM

A. Zahájení léčby

Pokud na základě vyšetření pacientky uvažujete o zahájení léčby valproátem, měl/a byste:

Nejprve:

- 1. Ujistit se, že léčba valproátem je pro pacientku vhodná**
 - » potvrdit, že jiná léčba není účinná nebo ji pacientka netoleruje;
- 2. Pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům vysvětlit následující skutečnosti a ujistit se, že jim plně porozuměli:**
 - » před zahájením léčby musí být vyloučeno těhotenství doložením negativního výsledku těhotenského testu (stanoveného z plazmy), a i později dle potřeby.
 - » rizika pro těhotenství spojená se základní diagnózou;
 - » specifická rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
 - » potřeba akceptovat nutnost nepřetržitého používání účinné antikoncepční metody, a to po celou dobu léčby valproátem, aby se zabránilo neplánovanému otěhotnění;

- » nutnost pravidelných kontrol (minimálně 1× ročně) za účelem přehodnocení léčby lékařem;
- » potřeba neprodleně kontaktovat lékaře v případě otěhotnění.

3. Doporučení, pokud je valproát předepsán dospívající dívce:

- » zvážit nejvhodnější čas, kdy s pacientkou probrat antikoncepci a prevenci početí (pokud je třeba, doporučit pacientce konzultaci u specialisty);
- » rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům (a v závislosti na věku i pacientce) vysvětlit rizika vrozených malformací a neurovývojových vad;
- » rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům (a v závislosti na věku i pacientce) vysvětlit nutnost informovat specialistu, jakmile dívka léčená valproátem začne menstruat;
- » nejméně jednou za rok přehodnotit nutnost léčby valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby u dívek, které začaly menstruat;
- » zvážit všechny možnosti převedení na alternativní léčbu před dosažením dospělosti.

Následně byste měli pacientce poskytnout další informace:

4. Lékař předepisující valproát: pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům předá Informační příručku pro pacientky

5. Farmaceut:

- » ujistit se, že karta pro pacientky je pacientce vydána s každým novým balením valproátu. Zároveň se přesvědčte, že pacientka rozumí obsahu této karty;
- » pacientce říci, aby si tuto kartu ponechala;
- » připomenout pacientce bezpečnostní informace a nezbytnost používat účinnou metodu antikoncepce;
- » ujistit se, že pacientka obdržela Informační příručku pro pacientky. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou dostupné online na: www.valproat.cz;*
- » upozornit pacientku, aby v případě, že plánuje otěhotnět nebo má podezření, že je těhotná, nepřerušovala užívání valproátu a neprodleně kontaktovala svého lékaře;
- » vydávat valproát vždy v originálním balení s varováním na krabičce.

Na závěr:

6. Lékař (specialista):

- » se svou pacientkou nebo jejími rodiči/zákonnými zástupci/opatrovníky vyplnit a podepsat Roční formulář potvrzující poučení o riziku;
 - účelem tohoto formuláře je zajistit, že pacientka plně chápe rizika a doporučení související s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
 - jednu kopii tohoto formuláře založit do ambulantní karty pacientky, druhou dát pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům.

7. Naplánovat přehodnocení potřeby léčby v okamžiku, kdy pacientka plánuje otěhotnět nebo bude schopná otěhotnět.

B. Ženy ve fertilním věku, které neplánují otěhotnět

Pokud na základě vyšetření pacientky uvažujete o obnovení léčby valproátem, měl/a byste:

Nejprve:

1. Ujistit se, že léčba valproátem je pro pacientku vhodná

- » musíte si být jistý/á, že jiná léčba není účinná nebo ji pacientka netoleruje;
- » stávající léčbu pravidelně, minimálně 1× ročně, přehodnotit.

2. Pacientce vysvětlit a ujistit se, že skutečně chápe:

- » rizika pro těhotenství spojená se základní diagnózou;

- » rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
- » potřebu akceptovat nutnost používat nepřetržitě účinnou metodu antikoncepce po celou dobu léčby valproátem, aby se zabránilo neplánovanému otěhotnění a dle potřeby zvážit provedení těhotenského testu (těhotenský test z plazmy);
- » nutnost neprodleně kontaktovat svého lékaře v případě otěhotnění;
- » nutnost pravidelného přehodnocení léčby (minimálně 1x ročně).

3. S pacientkou probrat metody účinné antikoncepce a případně jí doporučit konzultaci u specialisty.

Následně byste měli pacientce poskytnout další informace:

4. Lékař předepisující valproát: předat pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům Informační příručku pro pacientky

5. Farmaceut:

- » ujistit se, že karta pro pacientky je pacientce vydána s každým novým balením valproátu. Rovněž se přesvědčit, že pacientka rozumí jejímu obsahu;
- » pacientce říci, aby si tuto kartičku ponechala;
- » připomenout pacientce bezpečnostní informace a nezbytnost používat účinnou metodu antikoncepce;
- » ujistit se, že pacientka obdržela Informační příručku pro pacientky. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou dostupné online na: www.valproat.cz;*
- » upozornit ji, aby v případě, že má podezření, že je těhotná, nepřestala užívat valproát a neprodleně kontaktovala svého lékaře;
- » vydávat valproát vždy v originálním balení s varováním na krabičce.

Na závěr:

6. Lékař (specialista):

- » se svou pacientkou nebo jejími rodiči/zákonnými zástupci/opatrovníky vyplnit a podepsat Roční formulář potvrzující poučení o riziku;
 - účelem tohoto formuláře je informovat pacientku a zajistit, že plně chápe rizika a doporučení v souvislosti s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
 - jednu kopii tohoto formuláře založit do ambulantní karty pacientky (pokud možno v elektronické podobě), druhou dát pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům.

7. Naplánovat přehodnocení léčby v okamžiku, kdy pacientka začne plánovat těhotenství.

C. Ženy ve fertilním věku, které plánují otěhotnět

Nejprve:

1. Připomeňte pacientce rizika spojená s vrozenými vadami a neurovývojovými poruchami a ujistěte se, že jim rozumí

- » informujte pacientku, že užívání valproátu v těhotenství jí může vážně ohrozit;
- » zároveň ji také informujte o rizicích spojených s nedostatečnou léčbou záchvatů nebo bipolární poruchy.
- » Podávání kyseliny listové před koncepcí může snižovat riziko výskytu spina bifida, které existuje u všech těhotenství. Nicméně dostupná data nenaznačují snížení rizika vrozených vad v souvislosti s podáváním valproátu.¹⁰

2. Pokud je to možné, pacientku převedte na jinou léčbu a valproát vysadte:

- » přečtěte si kapitulu 5 této příručky, která popisuje převedení a vysazení valproátu;
- » pacientce řekněte, aby nepřestala používat účinnou metodu antikoncepce, dokud není převedení zcela dokončeno;

- » praktičtí lékaři by měli pacientce doporučit návštěvu specialisty, aby mohla valproát vysadit a být převedena na alternativní léčbu.

3. Pacientce doporučte návštěvu specialisty, aby s ním probrala otázky týkající se prekoncepce

4. Pacientce sdělte, ať kontaktuje praktického lékaře a specialistu, jakmile otěhotní nebo má podezření, že je těhotná

- » v tento okamžik je nezbytné zahájit odpovídající monitoring těhotenství;
- » ten zahrnuje prenatální monitoring, který detekuje možný výskyt defektů neurální trubice nebo jiné malformace;
- » pokud Vaše pacientka otěhotní, doporučte jí a jejímu partnerovi návštěvu specialisty v oblasti teratologie, aby s ním mohli probrat exponované těhotenství.

Následně byste měli pacientce poskytnout další informace:

5. Lékař předepisující valproát pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům předá Informační příručku pro pacientky

6. Farmaceut:

- » ujistěte se, že karta pro pacientky je vydána s každým novým balením valproátu. Rovněž se ujistěte, že pacientka rozumí obsahu této karty;
- » pacientce řekněte, aby si tuto kartu ponechala;
- » připomeňte pacientce bezpečnostní informace a nezbytnost používat účinnou metodu antikoncepce;
- » Ujistěte se, že pacientka obdržela Informační příručku pro pacientky. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou dostupné online na: www.valproat.cz;*
- » upozorněte pacientku, aby v případě, že plánuje otěhotnět nebo má podezření, že je těhotná, pokračovala v užívání valproátu a neprodleně kontaktovala svého lékaře;
- » vydávejte valproát vždy v originálním balení s varováním na krabičce.

Na závěr:

7. Specialista

- » se svou pacientkou nebo jejími rodiči/zákonnými zástupci/opatrovníky vyplní a podepíše Roční formulář potvrzující poučení o riziku;
 - účelem tohoto formuláře je informovat pacientku a zajistit, že si je vědoma rizik a doporučení v souvislosti s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
 - jednu kopii tohoto formuláře založte do ambulantní karty pacientky, druhou dejte pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům.

D. Ženy neplánovaně těhotné

Nejprve:

1. Co nejdříve si dohodněte s pacientkou návštěvu vaší ordinace, abyste mohli přehodnotit její léčbu

2. Pacientce vysvětlíte, proč by měla pokračovat ve stávající léčbě, dokud ji znovu nevyšetříte

- » pokud jí na základě zhodnocení stávající situace nemůžete poskytnout jiné doporučení;

3. Převedte pacientku na jinou, alternativní léčbu a ukončete léčbu valproátem, pokud je to možné

- » přečtěte si kapitulu 5 týkající se převedení a vysazení valproátu

4. Ujistěte se, že Vaše pacientka:

- » zcela porozuměla rizikům spojeným s užíváním valproátu a
- » zvažte další konzultaci;

5. Zahajte speciální prenatalní monitoring

- » to znamená zahájit odpovídající těhotenský monitoring, zahrnující prenatalní monitoring k detekci možného poškození neurální trubice nebo jiných malformací;
- » pacientce a jejímu partnerovi doporučte návštěvu specialisty v oblasti teratologie, aby s ním mohli probrat exponované těhotenství.

6. Praktičtí lékaři by měli pacientce doporučit návštěvu specialisty, který převede pacientku na alternativní způsob léčby a vysadí léčbu valproátem.

Následně byste měli pacientce poskytnout další informace:

7. Lékař předepisující valproát: pacientce nebo jejím rodičům/zákonným zástupcům/opatrovníkům předá Informační příručku pro pacientky

8. Farmaceut:

- » ujistěte se, že Karta pro pacientku je pacientce vydána s každým novým balením valproátu. Rovněž se ujistěte, že pacientka rozumí obsahu této karty;
- » pacientce řekněte, aby si tuto kartu ponechala;
- » připomeňte pacientce bezpečnostní informace;
- » ujistěte se, že pacientka obdržela Informační příručku pro pacientky. *Informace o užívání valproátu u žen v reprodukčním věku a rizika spojená s užíváním valproátu v průběhu těhotenství jsou dostupné online na: www.valproat.cz;*
- » upozorněte ji, aby neukončovala léčbu valproátem a neprodleně kontaktovala svého lékaře;
- » Vydávejte valproát vždy v originálním balení s varováním na krabičce.

Na závěr:

9. Specialista

- » se svou pacientkou nebo jejími rodiči/zákonnými zástupci/opatrovníky vyplňte a podepište Roční formulář potvrzující poučení o riziku:
 - účelem tohoto formuláře je informovat pacientku a zajistit, že si je vědoma rizik a doporučení v souvislosti s užíváním valproátu v průběhu těhotenství;
 - jednu kopii tohoto formuláře založte do ambulantní karty pacientky (pokud možno v elektronické podobě), druhou dejte pacientce nebo jejím rodičům/ zákonným zástupcům/opatrovníkům.

5. PŘEVEDENÍ NEBO PŘERUŠENÍ LÉČBY VALPROÁTEM

Pacientka s bipolární poruchou

Valproát je kontraindikován v těhotenství. Valproát je kontraindikován u žen v plodném věku, pokud nesplňují podmínky Programu prevence početí (kapitola 3). Pokud žena plánuje otěhotnět, lékař předepisující valproát ji musí převést na alternativní léčbu. Převedení musí být dokončeno před početím a před tím, než žena přestane používat antikoncepci. Pokud žena otěhotní, musí být převedena na jinou vhodnou alternativní léčbu a léčba valproátem musí být ukončena.

Obecná doporučení u pacientů s bipolární poruchou:

- „Aby bylo minimalizováno riziko relapsu, musí být dávka při vysazování stabilizátorů nálady snižována pomalu.“¹¹
- „Valproát má být vysazován postupně během několika týdnů, aby se snížilo riziko časných recidiv. V případě akutní manické epizody se u těhotné ženy užívající valproát doporučuje mnohem rychlejší vysazení při současném převádění na alternativní léčbu.“¹²

Pacientky s epilepsií

Valproát je v těhotenství kontraindikován, pokud existuje vhodný alternativní způsob léčby. Valproát je kontraindikován u žen v plodném věku, pokud nesplňují podmínky Programu prevence početí (kapitola 3). Pokud žena plánuje otěhotnět, musí specialis-

ta se zkušenostmi s léčbou epilepsie znovu přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní léčbu. Musí být vynaloženo veškeré úsilí k tomu, aby převedení na vhodnou alternativní léčbu bylo dokončeno před početím a před tím, než pacientka přestane používat účinnou metodu antikoncepcie. Pokud žena během léčby valproátem otěhotní, musí být neprodleně poslána ke specialistovi, který zváží alternativní léčbu.

Obecná doporučení u pacientů s epilepsií:

Vydáno pracovní skupinou Komise pro evropské záležitosti Mezinárodní ligy proti epilepsii (CEA-ILAE) a Evropské neurologické akademie (EAN):

- „Vysazení medikace se obvykle provádí postupně v průběhu několika týdnů až měsíců, což umožní identifikovat pravděpodobnou minimální potřebnou dávku, pokud dojde během tohoto procesu k záchvatu.“
- „Převedení z valproátu na alternativní léčbu obvykle trvá přibližně 2–3 měsíce. Nejprve je postupně zavedena nová léčba jako přídatná léčba k valproátu. Dosažení potenciálně účinné dávky nové léčby může trvat až 6 týdnů. Následně je možné pokusit se o postupné vysazení valproátu.“

Pokud i přes známá rizika užívání valproátu v těhotenství musí být těhotná žena (nebo žena plánující otěhotnět) po pečlivém zvážení alternativní léčby i nadále léčena valproátem pro epilepsii:

- zatím nebyla stanovena prahová dávka, která by nebyla riziková. Nicméně riziko vrozených vad a vývojových poruch je vyšší při vyšších dávkách;
- je třeba užívat co nejnižší možnou účinnou dávku a denní dávku rozdělit do několika nižších dávek a tu užívat během dne;
- pokud je to možné, je vhodnější používat valproát ve formě přípravků s prodlouženým uvolňováním než jiné formy, aby se vyloučily vysoké vrcholy plazmatických koncentrací;
- všem pacientkám, které byly v průběhu těhotenství vystaveny účinkům valproátu a jejich partnerům doporučte návštěvu specialisty v oblasti teratologie, aby s ním mohli probrat exponované těhotenství.

References

1. 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
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children: A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597 – 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wiffert 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