

# ▼ Valproatla\* tedavi edilen kız çocukları, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar ve erkeklerin yönetimi SAĞLIK MESLEĞİ MENSUPLARI İÇİN

Valproatın gebeliği önleme programına uygun olarak kullanımına ilişkin bilgiler içermektedir.

**KIZ ÇOCUKLARI (HERHANGİ BİR YAŞTA), ÇOCUK SAHİBİ OLMA POTANSİYELİNE SAHİP KADINLAR VE ERKEKLERE HERHANGİ BİR ŞEKİLDE VALPROAT REÇETE ETMEDEN ÖNCE BU KILAVUZU DİKKATLE OKUMANIZ GEREKLİDİR.**

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr), tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

\*Valproat; valproik asit, valproat sodyum, valproat semisodyum, valproat magnezyum ve valpromidi içeren bir jenerik terimdir.

# İÇİNDEKİLER

Sağlık Mesleği Mensuplarına yönelik bu kılavuzun amacı

## KIZ ÇOCUKLARI VE ÇOCUK DOĞURMA POTANSİYELİNE SAHİP KADINLAR

- ▶ **1** Kadın, kız çocuğu ve adolesan hastalara valproat reçete etme koşulları konusunda bilmeniz/yapmanız gerekenler nelerdir?... 4-6
- ▶ **2** Yönetirken, tedavi ederken veya bakımını yürütürken rolünüz nedir?..... 7-17
- Epilepsisi olan kız çocukları/ÇDPK, mesleğiniz aşağıdakilerden biriye:
    - Uzman ..... 8-9
    - Pratisyen Hekim ..... 10-11
  - Bipolar bozukluğu olan ÇDPK, mesleğiniz aşağıdakilerden biriye:
    - Uzman ..... 12-13
    - Pratisyen Hekim ..... 14-15
  - Kız çocukları/ÇDPK, mesleğiniz aşağıdakilerden biriye:
    - Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ..... 16-17
- ▶ **3** Gebelik sırasında kullanılması durumunda valproatın oluşturduğu riskler nelerdir? ..... 18-21
- Konjenital malformasyonlar
  - Nörogelişimsel bozukluklar
  - Gebelik yaşına göre küçük doğma riski

## ERKEK HASTALAR

- ▶ **1** Konsepsiyondan önceki 3 ayda valproatla tedavi edilen babaların çocukları için söz konusu olan risk konusunda bilmeniz gerekenler nelerdir? ..... 22
- ▶ **2** Mesleğiniz aşağıdakilerden biriye, epilepsisi veya bipolar bozukluğu olan erkek hastaları yönetirken, tedavi ederken veya bakımını yürütürken rolünüz nedir?
  - Uzman ..... 23
  - Pratisyen Hekim ..... 23

**BB:** Bipolar Bozukluk; **SMM:** Sağlık Mesleği Mensubu; **NB:** Nörogelişimsel Bozukluklar; **ÇDPK:** Çocuk Doğurma Potansiyeline Sahip Kadınlar

## Sağlık Mesleği Mensuplarına yönelik bu kılavuzun amacı

Gebelik sırasında valproat kullanımı doğmamış çocuk için zararlıdır. İn utero dönemde valproata maruz kalan çocuklar aşağıdakiler açısından daha yüksek risk taşımaktadır:

- Konjenital malformasyonlar,
- Nörogelişimsel bozukluklar.

Konsepsiyondan önceki 3 ayda valproatla tedavi edilen erkeklerden doğan çocuklarda potansiyel nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma riski söz konusudur.

SMM'ler, kadın ve erkek hastalar için spesifik olarak valproat eğitim materyalleri hazırlanmıştır. Bu araçlar aşağıdakileri içermektedir:

- Bu SMM Kılavuzu
- Yıllık Risk Onam Formu (kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı)
- 2 Farklı Hasta Kılavuzu (kadın ve erkek hastalar için)
- Hasta Kartı

Bu SMM kılavuzunun amacı, hastanın yolculuğına katılan tüm SMM'lere aşağıdaki konularda bilgi sağlamaktır:

- Kız çocukları, ÇDPK ve erkeklere valproat reçete edilmesine ilişkin koşullar,
- Gebelik sırasında valproat kullanımıyla ilişkili teratojenik ve nörogelişimsel riskler,
- Erkek hastalar için konsepsiyondan önceki 3 ayda valproat kullanımıyla ilişkili potansiyel nörogelişimsel riskler,
- Riskleri en düşük düzeye indirmek için gereken önlemler.

Bu kılavuzun hedef kitlesini oluşturan SMM'ler aşağıdakileri içermektedir:

- Uzman Hekimler,
- Pratisyen Hekimler,
- Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları.

Reşit olmayan ya da bilgiye dayanarak karar verme kapasitesi olmayan hastalar için, ebeveynleri/yasal vasileri/bakıcılarına bilgi verin ve bunları açık bir şekilde anladıklarından emin olun.

**Valproat reçete etmeden önce lütfen Kısa Ürün Bilgisinin en güncel versiyonunu okuyunuz.**

# 1

## Kadın, kız çocuğu ve adolesan hastalara valproat reçete etme koşulları konusunda bilmeniz/yapmanız gerekenler nelerdir?

- Valproat tedavisi, epilepsi veya bipolar bozukluk yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.
- Başka tedaviler etkisiz kalmadığı ya da tolere edilmediği sürece, kız çocukları/adolesanlar ve ÇDPK'de kullanılmamalıdır.
- Valproat Gebelik Önleme Programının koşullarına uygun olarak reçete edilmeli ve dağıtılmalıdır.

| Hastanın şikayeti:  |  |
|---|--|
|   | <b>Epilepsi</b> <b>Bipolar bozukluk</b>  |
| Hasta <b>çocuk doğurma potansiyeline</b> sahiptir<br><b>Epilepsi: menarştan menopoza kadar</b><br><b>BB: erişkin kadınlar</b> | Gebelik Önleme Programının koşulları karşılanmadığı takdirde valproat REÇETE ETMEMENİZ gereklidir.       |
| Hasta <b>gebedir</b>  | Uygun bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumlar dışında, valproat REÇETE ETMEMENİZ gereklidir. |
|   | <b>Valproat REÇETE ETMEMENİZ gereklidir.</b>   |

## **Gebelik Önleme Programının Koşullarına Genel Bakış (ayrıntılı bilgi için Kısa Ürün Bilgisini okuyunuz)**

- Hastaları gebelik potansiyeli açısından değerlendirin,
- Konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma risklerini açıklayın,
- Tedaviye başlamadan önce ve gerekli olduğunda tedavi sırasında gebelik testi yapın,
- Tedavi boyunca etkili doğum kontrolünün gerekli olduğu konusunda tavsiyede bulunun,
- Gebelik planlamasının gerekli olduğunu açıklayın,
- Gebelik durumunda derhal bir hekime danışması gerektiğini açıklayın,
- Uzman hekim tarafından uygulanan tedaviyi düzenli olarak (en az yılda bir kez) inceleyin,
- Hasta Kılavuzunu verin,
- Başlangıçta ve yılda bir kez yapılan değerlendirmede hastayla birlikte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun.

Tedaviyi reçete eden hekim, gebelik riski bulunmadığı yönünde ikna edici sebepler olduğunu düşünmediği takdirde, söz konusu şartlar halen cinsel açıdan aktif olmayan kadınlar için de geçerlidir.

## **Valproatla tedavi edilen bir kız çocuğu/adolesanın yönetimini stleniyorsanız ne yapmalısınız?**

- Hastanın kendisine ya da ebeveynlerine/bakıcılarına (yaş a bağlı olarak) konjenital malformasyonlar ve nrogeliş imsel bozukluklar ortaya çıkma risklerini açıklayın.
- Hastaya ya da ebeveynlerine/bakıcılarına menarş baş ladığında uzman hekimle iletiş ime geçmenin önemini açıklayın.
- Valproat kullanımının gerekli olup olmadığını en azından yılda bir kez tekrar değerlendirin ve menarş gerçekleşt içinde hemen alternatif tedavi seçeneklerine geçmeyi dş ünün.
- Eriş kin döneme ulaş madan önce, hastanın alternatif tedaviye geçişi için gereken çabayı gösterin.

2

## Rolünüz nedir?

Uzman - Epilepsi

Pratisyen Hekim  
- Epilepsi

Uzman - Bipolar Bozukluk

Pratisyen Hekim  
- Bipolar Bozukluk

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

## EPİLEPSİ hastası olan kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara valproat reçete eden **UZMAN HEKİMLER**

### Kadınlarda İLK valproat reçetesi

Yalnızca

- diğer tedaviler etkisiz kalırsa veya tolere edilemiyorsa
- gebelik testi negatifse (ÇDPK için).

### Valproat reçetesinin

Gebelik  
**PLANLAMAYAN**

Tedavi **en az yılda bir kez** yeniden değerlendirilir

### Hastaya aşağıdakileri açıklayın/hatırlatın ve anladığından emin olun.

- I. İn utero dönemde maruz kalan çocuklar için söz konusu olan konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma riskleri**
- II. Zorunlu olan etkili kontrasepsiyon kullanımı** (tercihen bir rahim içi araç ya da implant veya bariyer yöntemini içeren birbirini tamamlayıcı nitelikte 2 form)
  - hastada amenore olması durumunda dahi
  - tüm valproat tedavisi boyunca ara verilmeksizin
  - cinsel aktivite durumundan bağımsız olarak
- III. Aşağıdakilerin yapılması gereklidir:**
  - tedavi sırasında gerekli olduğunda gebelik testi uygulanması
  - gebeliğin **planlanması**
  - epilepsi tedavisinin **yılda bir kez** sizinle birlikte **yeniden değerlendirilmesi**

### Başlangıçta ve yılda bir kez yapılan her vizitte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın. Hasta Kılavuzunu verin.

### Spesifik olarak kız çocukları için:

- I. Ebeveynlere/bakıcılara (ve yaşına bağlı olarak çocuklara) konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma risklerini açıklayın.**
- II. Ebeveynlere/bakıcılara (ve yaşına bağlı olarak çocuklara), valproat kullanan bir kız çocukta menarş gerçekleştiğinde bir uzman hekimle iletişime geçmenin önemini açıklayın.**
- III. Doğum kontrolü konusunda tavsiyede bulunmak için en uygun zamanı değerlendirin.**
- IV. Valproat tedavisinin gerekli olup olmadığını en az yılda bir kez yeniden değerlendirin.**
- V. Erişkin döneme ulaşmadan önce, kız çocukların alternatif tedaviye geçişi için gereken çabayı gösterin.**



Gebe olması durumunda ya da gebe kalmayı düşünüyorsa, **valproat kullanmayı bırakmaması ve derhal sizinle iletişime geçmesi gerektiğini** açıklayın.

TÜM HASTALAR İÇİN: Başlangıçta ve yılda bir kez **Yıllık Risk Onam Formunu** doldurun ve imzalayın (2 nüsha olarak); **hasta kılavuzunu** verin ve açıklayın.

## YENİLENMESİ

### Gebelik PLANLAYAN

**Epilepside, uygun bir alternatifin olmadığı durumlar dışında, gebelik sırasında valproat kullanımı kontrendikedir.**

Doğum kontrolünün yalnızca valproat tamamen kesildikten sonra bırakılması gerektiğini açıklayın.

### PLANLANMAMIŞ gebelik

Hasta valproat kullanmayı bırakmamalı ve derhal size danışmalıdır.

#### I. Hastaya ve partnerine aşağıda belirtilen riskler konusunda bilgi verin.

- doğmamış çocuğun in utero dönemde valproata maruz kalması
- gebelik sırasında tedavi edilmeyen nöbetler

#### II. Uygun olması halinde alternatif bir tedaviye geçilmesi gerektiğini ve aşağıdaki nedenlerle bunun zaman aldığını açıklayın:

- yeni ilaç basamaklı olarak ve valproata ek tedavi şeklinde başlatılır
  - etkili doza ulaşılması 6 haftaya varan bir süre alır
- daha sonra valproat haftalar ve aylar boyunca aşamalı olarak bırakılır
  - çoğunlukla 2-3 ay sürer

#### III. Valproatın bırakılması sırasında nöbetler meydana gelmesi durumunda gereken en düşük doza devam edin.

**Başlangıçta ve yılda bir kez yapılan her vizitte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın. Hasta Kılavuzunu verin.**

**İstisnai durumlarda, gebe bir kadının epilepsi nedeniyle valproat kullanması gerekiyorsa;**

**Valproat tercihen aşağıda belirtildiği şekilde reçete edilmelidir:**

- monoterapi olarak,
- en düşük etkili dozda, günlük doz birkaç küçük doza bölünerek,
- uzatılmış salımlı formülasyon olarak.

**Hastanızı ve partnerini aşağıdakilerden birine sevk edin:**

- bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı
- uygun gebelik takibine (olası nöral tüp defektleri veya diğer malformasyonların ortaya çıkışını saptamak üzere prenatal izlemi de içeren) başlanması için alanında deneyimli bir uzman

# EPİLEPSİ şikayeti olan ve valproat kullanan kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların yönetimini üstlenen PRATİSYEN HEKİMLER

Eğer hasta...

Gebelik  
**PLANLAMİYORSA**

Her vizitte...

**Hastaya aşağıdakileri açıklayın/hatırlatın ve anladığından emin olun.**

- I. İn utero dönemde maruz kalan çocuklar için söz konusu olan konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma riskleri**
- II. Zorunlu olan etkili kontrasepsiyon kullanımı** (tercihen bir rahim içi araç ya da implant veya bariyer yöntemini içeren birbirini tamamlayıcı nitelikte 2 form)
  - hastada amenore olması durumunda dahi
  - tüm valproat tedavisi boyunca ara verilmeksizin
  - cinsel aktivite durumundan bağımsız olarak
- III. Aşağıdakilerin yapılması gereklidir:**
  - tedavi sırasında gerekli olduğunda gebelik testi uygulanması
  - gebeliğin **planlanması**
  - epilepsi tedavisinin hastanın **uzman hekimiyle birlikte yılda bir kez yeniden değerlendirilmesi**

**Hasta Kılavuzunu verin.**

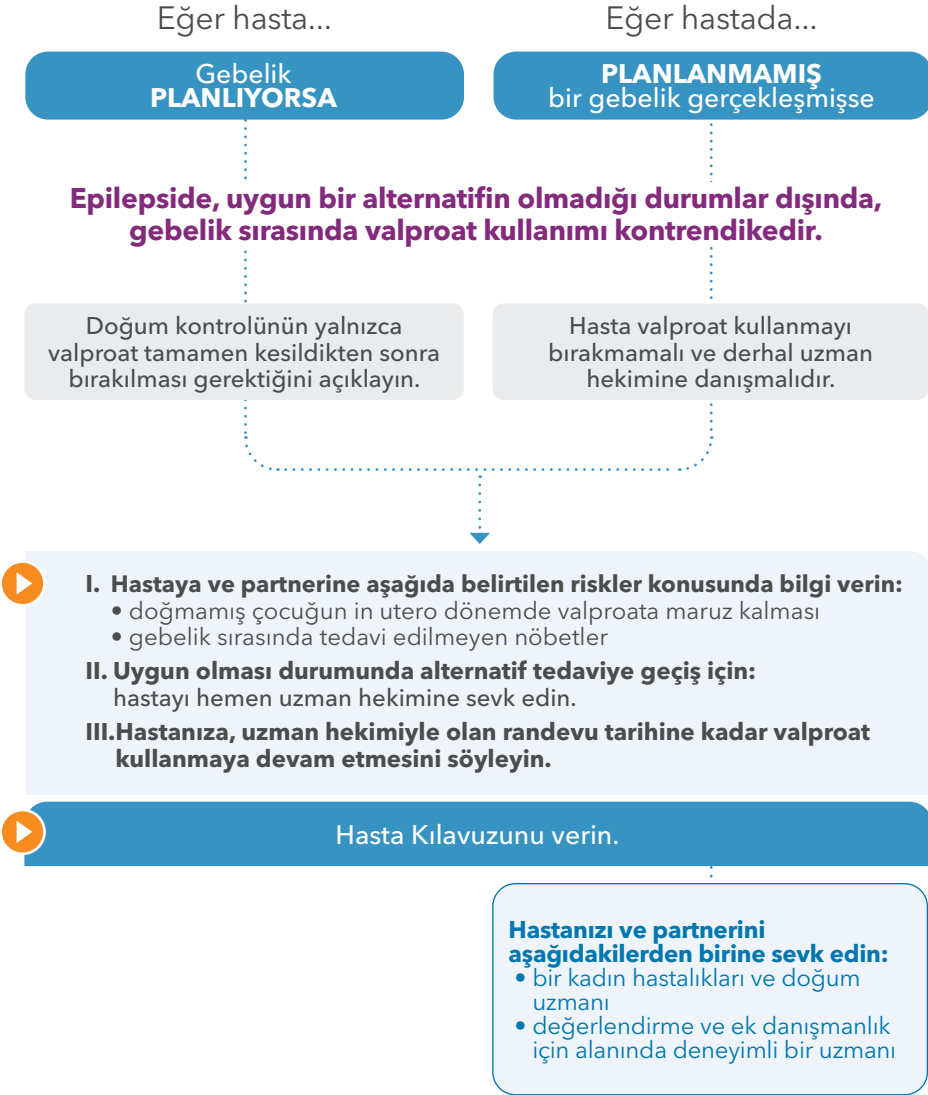
**Spesifik olarak kız çocukları için:**

- I. Ebeveynlere/bakıcılara (ve yaşına bağlı olarak çocuklara) konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma risklerini açıklayın.**
- II. Ebeveynlere/bakıcılara (ve yaşına bağlı olarak çocuklara), alternatif bir tedavinin düşünülmesi için, valproat kullanan bir kız çocuğunda menarş gerçekleştiğinde bir uzman hekimle iletişime geçmenin önemini açıklayın.**
- III. Doğum kontrolü konusunda tavsiyede bulunmak için en uygun zamanı değerlendirin.**



Gebe olması durumunda ya da gebe kalmayı düşünüyorsa, **valproat kullanmayı bırakmaması ve derhal uzman hekimiyle iletişime geçmesi gerektiğini** açıklayın.

TÜM HASTALAR İÇİN: **hasta kılavuzunu** verin ve açıklayın.



# BİPOLAR BOZUKLUK şikayeti olan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara valproat reçete eden UZMAN HEKİMLER

## Kadınlarda İLK valproat reçetesi



Yalnızca:

- diğer tedaviler etkisiz kalırsa veya tolere edilemiyorsa
- gebelik testi negatifse

## Valproat reçetesinin



Gebelik  
PLANLAMAYAN

Tedavi **en az yılda bir kez**  
yeniden değerlendirilir



Hastaya aşağıdakileri açıklayın/hatırlatın ve anladığından emin olun.

**I. İn utero dönemde maruz kalan çocuklar için söz konusu olan konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma riskleri**

- II. Zorunlu olan etkili kontrasepsiyon kullanımı** (tercihen bir rahim içi araç ya da implant veya bariyer yöntemini içeren birbirini tamamlayıcı nitelikte 2 form)
- hastada amenore olması durumunda dahi
  - tüm valproat tedavisi boyunca ara verilmeksizin
  - cinsel aktivite durumundan bağımsız olarak

**III. Aşağıdakilerin yapılması gereklidir:**

- tedavi sırasında gerekli olduğunda gebelik testi uygulanması
- gebeliğin **planlanması**
- bipolar tedavisinin **yılda bir kez** sizinle birlikte **yeniden değerlendirilmesi**



**Başlangıçta ve yılda bir kez yapılan her vizitte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın.  
Hasta Kılavuzunu verin.**



Gebe olması durumunda ya da gebe kalmayı düşünüyorsa, **valproat kullanmayı bırakmaması ve derhal sizinle iletişime geçmesi gerektiğini** açıklayın.

TÜM HASTALAR İÇİN: Başlangıçta ve yılda bir kez **Yıllık Risk Onam Formunu** doldurun ve imzalayın (2 nüsha olarak); **hasta kılavuzunu** verin ve açıklayın.

Uzman  
- Epilepsi

Pratisyen Hekim  
- Epilepsi

Uzman  
- Bipolar

Pratisyen Hekim  
- Bipolar

Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Uzmanı

Gebelikteki  
Riskler

Tedavi uygulanan  
erkekler

## YENİLENMESİ

### Gebelik PLANLAYAN

**Bipolar bozuklukta, gebelik sırasında valproat kullanımı kontrendikedir.**

Gebelikten önce alternatif tedaviye geçilir.

### PLANLANMAMIŞ gebelik

Hasta valproat kullanmayı bırakmamalı ve derhal size danışmalıdır.

**Hastaya ve partnerine aşağıda belirtilen riskler konusunda bilgi verin.**

- doğmamış çocuğun in utero dönemde valproata maruz kalması
- gebelik sırasında bipolar bozukluk tedavisinin uygulanmaması

- Doğum kontrolünün yalnızca valproat tamamen kesildikten sonra bırakılması gerektiğini açıklayın.
- Erken rekürrensi azaltmak için valproat tedavisi birkaç hafta boyunca aşamalı olarak bırakılmalıdır.<sup>1</sup>

- Valproatı bırakın.  
- Alternatif tedaviye geçin:  
**alternatif tedavi uygulanırken bir yandan da dozun çapraz olarak hızla azaltılması önerilmektedir.<sup>2</sup>**

**Hastanızı ve partnerini aşağıdakilerden birine sevk edin:**

- bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı
- uygun gebelik takibine (olası nöral tüp defektleri veya diğer malformasyonların ortaya çıkışını saptamak üzere prenatal izlemi de içeren) başlanması için alanında deneyimli bir uzman

**Başlangıçta ve yılda bir kez yapılan her vizitte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın.  
Hasta Kılavuzunu verin.**

# BİPOLAR BOZUKLUK şikayeti olan ve valproat kullanan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların yönetimini üstlenen PRATİSYEN HEKİMLER

Eğer hasta...

Gebelik  
PLANLAMİYORSA

Her vizitte...

▶ Hastaya aşağıdakileri açıklayın/hatırlatın ve anladığından emin olun.

- I. İn utero dönemde maruz kalan çocuklar için söz konusu olan **konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma riskleri**
- II. Zorunlu olan **etkili kontrasepsiyon** kullanımı (tercihen bir rahim içi araç ya da implant veya bariyer yöntemini içeren birbirini tamamlayıcı nitelikte 2 form)
  - hastada amenore olması durumunda dahi
  - tüm valproat tedavisi boyunca ara verilmeksizin
  - cinsel aktivite durumundan bağımsız olarak
- III. **Aşağıdakilerin yapılması gereklidir:**
  - tedavi sırasında gerekli olduğunda gebelik testi uygulanması
  - gebeliğin **planlanması**
  - hastanın **uzman hekimiyle** birlikte bipolar tedavisinin **yılda bir kez yeniden değerlendirilmesi**

▶ Hasta Kılavuzunu verin.



Gebe olması durumunda ya da gebe kalmayı düşünüyorsa, **valproat kullanmayı bırakmaması ve derhal uzman hekimiyle iletişime geçmesi gerektiğini** açıklayın.

TÜM HASTALAR İÇİN: **hasta kılavuzunu verin** ve açıklayın.



Uzman  
- Epilepsi

Pratisyen Hekim  
- Epilepsi

Uzman  
- Bipolar

Pratisyen Hekim  
- Bipolar

Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Uzmanı

Gebelikteki  
Riskler

Tedavi uygulanan  
erkekler

# Valproat kullanan kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara danışmanlık sağlayan **KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLARI**

Valproat kullanan  
**KIZ ÇOCUKLARI ve GEBE OLMAYAN KADINLAR**

**Hastaya aşağıdakileri açıklayın/hatırlatın ve anladığından emin olun.**

- I. İn utero dönemde maruz kalan çocuklar için söz konusu olan konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkma riskleri**
- II. Zorunlu olan etkili kontrasepsiyon kullanımı** (tercihen bir rahim içi araç ya da implant veya bariyer yöntemini içeren birbirini tamamlayıcı nitelikte 2 form)
  - hastada amenore olması durumunda dahi
  - tüm valproat tedavisi boyunca ara verilmeksizin
  - cinsel aktivite durumundan bağımsız olarak
- III. Aşağıdakilerin yapılması gereklidir:**
  - tedavi sırasında gerekli olduğunda gebelik testi uygulanması
  - gebeliğin **planlanması**
  - hastanın **uzman hekimiyle** birlikte tedavinin **yılda bir kez** yeniden değerlendirilmesi

**Hasta Kılavuzunu verin.**



Gebe olması durumunda ya da gebe kalmayı düşünüyorsa, **valproat kullanmayı bırakmaması ve derhal uzman hekimiyle iletişime geçmesi gerektiğini** açıklayın.

## TÜM HASTALAR İÇİN: hasta kılavuzunu verin ve açıklayın.

**Epilepside, uygun bir alternatifin olmadığı durumlar dışında, gebelik sırasında valproat kullanımı kontrendikedir.**

**Bipolar bozuklukta, gebelik sırasında valproat kullanımı kontrendikedir.**

İlaça **MARUZ KALAN** kadın, **GEBELİK** nedeniyle danıştığında: **HASTAYI 2 UZMAN HEKİME SEVK EDİN.**



### Uzman n°1

Valproatin reçete edildiği hastalık konusunda uzman olan ve değerlendirme ve hastanın uygun olması halinde tedavinin değiştirilmesi ve bırakılması konusunda danışmanlık hizmeti veren hekim.



### Uzman n°2

Değerlendirme ve danışmanlık amacıyla uygun gebelik takibine (olası nöral tüp defektleri veya diğer malformasyonların ortaya çıkışını saptamak üzere prenatal izlemi de içeren) başlanması için alanında deneyimli bir uzman.



Hasta Kılavuzunu verin.

Uzman  
- Epilepsi

Pratisyen Hekim  
- Epilepsi

Uzman  
- Bipolar

Pratisyen Hekim  
- Bipolar

Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Uzmanı

Gebelikteki  
Riskler

Tedavi uygulanan  
erkekler

# 3

## Gebelik sırasında kullanılması durumunda valproatın oluşturduğu riskler nelerdir?

Gebelik sırasında valproat kullanımı doğmamış çocuk için zararlıdır. İn utero dönemde valproata maruz kalan çocuklar aşağıdakiler açısından yüksek risk taşımaktadır:

- Konjenital malformasyonlar,
- Nörogelişimsel bozukluklar.

Riskler dozla ilişkilidir. Daha düşük düzeylerde riskin mevcut olmadığı eşik doz mevcut değildir. Gebelik sırasında herhangi bir dozda valproat kullanımı doğmamış çocuk için zararlı olabilmektedir. Gebelik sırasında valproata maruz kalan çocuklar için söz konusu olan risklerin yapısı, aynı şekilde valproatın reçete edildiği endikasyonla ilişkili değildir.

İn utero dönemde valproata maruz kalan çocuklarda gebelik yaşına göre küçük doğma riski daha yüksektir.

Hem valproat monoterapisi hem de diğer antiepileptikleri içeren valproat politerapisi sıklıkla anormal gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir.

### 1. Konjenital malformasyonlar



Gebelik sırasında valproat monoterapisine maruz kalan epileptik kadınların çocuklarının yaklaşık %11'inde<sup>3</sup> majör konjenital malformasyonlar olduğu belirlenmiştir.

Bu risk genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (yaklaşık %2-3).

Mevcut veriler minör ya da majör malformasyonların insidansında artış olduğunu göstermektedir. En yaygın malformasyon tipleri aşağıdakileri içermiştir:

- Nöral tüp defektleri
- Yüz dismorfizmi
- Yarık dudak ve damak
- Kraniostenoz
- Kardiyak, renal ve ürogenital defektler
- Ekstremitte defektleri (bilateral radius aplazisi dahil)
- Çeşitli vücut sistemlerini etkileyen çoklu anomaliler

*In utero* dönemde valproat maruziyeti aşağıdakilere yol açabilmektedir:

- Geri dönüşlü olmayabilen unilateral veya bilateral işitme bozukluğu ya da sağırılık <sup>4</sup>,
- Diğer konjenital malformasyonlarla birlikte bildirilmiş olan göz malformasyonları (kolobomları, mikroftalmileri içeren). Bu göz malformasyonları görmeyi olumsuz etkileyebilmektedir.

Mevcut kanıtlar, folat takviyesinin valproat maruziyetine bağlı doğum defektlerini önlediğini göstermemektedir<sup>5</sup>.

## Konjenital malformasyonlar ortaya çıkma riski



# 3

## Gebelik sırasında kullanılması durumunda valproatin oluşturduğu riskler nelerdir?

### 2. Nörogelişimsel bozukluklar

- ▶ *In utero* dönemde valproat maruziyeti, etkilenen çocukların mental ve fiziksel gelişimi üzerinde advers etkiler gösterebilmektedir.
- ▶ Riskli olan gestasyon dönemi tam olarak belli değildir **ve tüm gebelik dönemi boyunca risk mevcut olma olasılığı dışlanamamaktadır.**
- ▶ *In utero* dönemde maruz kalmış olan okul öncesi dönemdeki çocukların %30 ya da 40'a varan bir bölümünde aşağıda belirtilenler gibi erken gelişme geriliği ortaya çıkabilmektedir: <sup>6-9</sup>
  - Daha geç konuşma ve yürüme,
  - Daha düşük entelektüel yetenekler,
  - Yetersiz dil becerileri (konuşma ve anlama),
  - Bellek sorunları.
- ▶ *In utero* dönemde valproata maruz kalma öyküsü olan okul çağındaki (6 yaş) çocuklarda ölçülen zeka düzeyinin, diğer antiepileptiklere maruz kalmış olan çocuklara kıyasla ortalama 7-10 puan daha düşük olduğu saptanmıştır. <sup>10</sup> Uzun dönemdeki sonuçlara ilişkin veriler sınırlı düzeydedir.
- ▶ *In utero* dönemde valproat maruziyeti öyküsü olan çocuklarda maruz kalmamış popülasyona kıyasla artış gösteren riskler:
  - Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu: <sup>11</sup> yaklaşık 1,5 kat,
  - Otistik spektrum bozukluğu: <sup>12</sup> yaklaşık 3 kat,
  - Çocukluk çağı otizmi: <sup>12</sup> yaklaşık 5 kat.

## *In utero* dönemde valproata maruz kalan çocuklarda artış gösteren riskler

Erken gelişme geriliği



okul öncesi çocukların  
**%30-40'ına varan oranda**

Zeka katsayısı



Diğer antiepileptik ilaçlara  
maruz kalan çocuklara kıyasla  
**-7 ila -10 puan**

Dikkat Eksikliği/  
Hiperaktivite Bozukluğu



**yaklaşık. x1.5**

Maruz kalmamış olan popülasyona  
kıyasla

Otistik spektrum  
bozukluğu



**yaklaşık. x3**

Maruz kalmamış olan popülasyona  
kıyasla

Çocukluk çağı otizmi



**yaklaşık. x5**

Maruz kalmamış olan popülasyona  
kıyasla

### 3. Gebelik yaşına göre küçük doğma riski



► Bazı epidemiyolojik çalışmalar<sup>13-14</sup> uterus içinde valproata maruz kalan çocuklarda, maruz kalmayan veya lamotrijine maruz kalan çocuklara kıyasla, gebelik yaşına göre küçük doğma (SGA) riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (SGA; gebelik yaşına göre düzeltilmiş, cinsiyete göre sınıflandırılmış doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması olarak tanımlanmaktadır). SGA, uterus içinde valproata maruz kalan çocukların yaklaşık %11-15'inde, lamotrijine maruz kalan çocukların %8-9'unda ve maruz kalmayan çocukların %5-10'unda gözlenmiştir.

İnsanlarda mevcut veriler, olası doza bağlı bir etki hakkında kesin bir sonuca varılmasına olanak sağlamamaktadır.

1

## Gebelik oluşmadan önceki 3 ay içinde valproat tedavisi gören erkeklerin çocuklarına yönelik riskler hakkında bilmeniz gerekenler

3 Kuzey Avrupa ülkesinde yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışma, gebelik oluşmadan önceki 3 ay içinde monoterapi olarak valproat ile tedavi edilen erkeklerin çocuklarında (0-11 yaş arası), monoterapi olarak lamotrijin veya levetirasetam ile tedavi edilen erkeklerin çocuklarına kıyasla nörogelişimsel bozukluk riskinin arttığını düşündürmektedir.

### Gebelik oluşmadan önceki 3 ay boyunca valproat tedavisi gören babaların çocuklarıyla, lamotrijin veya levetirasetam tedavisi gören babaların çocukları arasında nörogelişimsel bozuklukların düzeltilmiş kümülatif risklerinin karşılaştırılması

Valproat monoterapi grubu



%4,0-%5,6

Lamotrijin/levetirasetam monoterapi grubu



%2,3-%3,2

Veri setlerinin meta-analizinden elde edilen genel nörogelişimsel bozukluklar için havuzlanmış düzeltilmiş risk oranı 1.50 olarak bulunmuştur (%95 Güven Aralığı : 1.09, 2.07).

Çalışma, incelenen belirli nörogelişimsel bozuklukların alt tipleri ile ilişkileri araştırmak için yeterince büyük ölçekli değildir (kompozit sonlanım; otizm spektrum bozukluğu, zihinsel engellilik, iletişim bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, hareket bozukluklarını içermektedir). Endikasyona bağlı potansiyel karışıklıklar ve maruziyet grupları arasındaki takip süresi farklılıkları gibi çalışma sınırlamaları göz önüne alındığında, valproatın nedensel rolü olasıdır, ancak kesin olarak doğrulanmış kabul edilmemektedir.

Çalışma, gebelik oluşmadan önce valproatı 3 aydan daha uzun bir süre önce kesmiş (diğer bir deyişle, valproat maruziyeti olmadan yeni bir spermatojenez için izin veren) erkeklerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluk riskini değerlendirmemiştir.

Gebelik gerçekleşmeden önceki 3 ay içerisinde babanın valproat maruziyeti sonrası gözlemlenen potansiyel nörogelişimsel bozukluk riski, gebelik sırasında annenin valproat maruziyeti sonrası bilinen nörogelişimsel bozukluk riskine kıyasla daha düşüktür.

## 2

# Epilepsi veya Bipolar Bozukluğu olan erkek hastaları yönetirken, tedavi ederken veya bakımını sağlarken sizin rolünüz ne olmalıdır?

Valproat tedavisinin, epilepsi veya bipolar bozukluk yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından başlatılması ve izlenmesi önerilir.

## UZMAN HEKİM veya PRATİSYEN HEKİM



**Açıklayın/hatırlatın ve hastanın aşağıdakileri bilmesini sağlayın.**

**I. Gebelik gerçekleşmeden önceki 3 ay içerisinde valproat ile tedavi edilen erkeklerin çocuklarında potansiyel nörogelişimsel bozukluk riski bulunmaktadır:**

**II.** Çalışma, gebelik gerçekleşmeden önceki 3 aydan daha uzun bir süre boyunca valproat tedavisini bırakmış olan erkeklerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluk riskini değerlendirmemiştir.

**III.** Koruyucu bir önlem olarak, hasta ile düzenli olarak aşağıdaki **gereklilikleri** tartışın:

- Valproat kullanırken ve tedaviyi bıraktıktan sonraki 3 ay boyunca, kadın partner de dahil olmak üzere **etkili doğum kontrol yöntemi kullanımının** gerekli olması
- Çocuk sahibi olmayı planladıklarında, doğum kontrol yöntemini bırakmadan önce **tedavi alternatiflerini görüşmek üzere** bir uzmana danışılmasının gerekli olması

**IV.** Erkek hastalar tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az 3 ay boyunca **sperm başışında bulunmamalıdır.**

Valproat tedavisi gören erkek hastalar, tedavinin uygunluğunu değerlendirmek amacıyla düzenli olarak reçeteyi yazan hekim tarafından takip edilmelidir.

Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastalar için alternatif tedavi seçenekleri tartışılmalı ve her vaka için bireysel koşullar göz önünde bulundurulmalıdır.

Epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzmandan gerekli tavsiyelerin alınması önerilir.



**Başlangıçta ve yılda bir kez yapılan her vizitte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın. Hasta kılavuzunu verin.**

Uzman  
- Epilepsi

Pratisyen Hekim  
- Epilepsi

Uzman  
- Bipolar

Pratisyen Hekim  
- Bipolar

Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Uzmanı

Gebelikteki  
Riskler

Tedavi uygulanan  
erkekler

# REFERANSLAR

- 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, 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.
- 12.** Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.
- 13.** Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia.* 2014 Nov;55(11):1714-21.
- 14.** Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017 Sep;82(3):457-65.

**BB:** Bipolar Bozukluk;

**SMM:** Sağlık Mesleği Mensubu;

**NGB:** Nörogelişimsel Bozukluklar;

**ÇDPK:** Çocuk Doğurma Potansiyeline Sahip Kadınlar



Blank page with horizontal dotted lines for writing.

