

# SAĞLIK MESLEĞİ MENSUPLARINA YÖNELİK KILAVUZ

Gebe ve gebe kalma ihtimali olan hastalarda  
▼ Valproat kullanımının risklerine ilişkin bilgiler  
Gebelik kontrolü ve gebelikten korunma

Gebe kalma ihtimali olan hastalara valproat reçete etmeden önce bu broşürü dikkatlice okuyunuz.  
Bu broşür, valproat ile tedavi sırasında gebelik maruziyetini en aza indirmeyi amaçlayan valproat Gebelikten Korunma Programının bir parçası olarak riski en aza indirme tedbiridir.

Valproat kullanan gebe kadınların, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği'nin gebelik sırasında epilepsi ilaçları kullanımını toplayan kayıt çalışmasına veya benzeri ulusal seviyede bir veri toplama uygulamasına kaydolmaları tavsiye olunur.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijlans Merkezi (TÜFAM)'ne ve/veya ilgili firma yetkilisine bildiriniz.

# İÇİNDEKİLER

Bu Kılavuzun amacı.....	3
İdari özet.....	4
1. Konjenital malformasyonlar ve gelişimsel bozukluklara ilişkin bilgiler.....	6
• Konjenital malformasyonlar.....	6
• Gelişimsel bozukluklar.....	6
2. Farklı Sağlık Mesleği Mensuplarının rolü.....	7
3. Valproat reçete etme koşulları: gebelikten koruma programı.....	9
4. Kadın hastaların valproat ile tedavisi.....	10
• Kadın hasta – ilk reçete.....	10
• Çocuk doğurma potansiyeli olan, gebelik planlamayan kadınlar.....	12
• Çocuk doğurma potansiyeli olan, gebelik planlayan kadınlar.....	14
• Planlanmamış gebelik yaşayan kadınlar.....	16
5. Başka ilaca geçme veya valproat tedavisine son verme.....	18
• Bipolar bozukluğu olan hastalar.....	18
• Epilepsi hastalar.....	18

# BU KILAVUZUN AMACI

Sağlık Mesleği Mensupları'na (SMM) yönelik hazırlanan bu Kılavuz, hem SMM'lerini hem de hastaları hedefleyen **Valproat Gebelikten Korunma Programı**'nın eğitim aracıdır.

Amacı, gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilişkili teratojenik riskler ve hastalarının için riskleri en aza indirmek için gerekli eylemler hakkında bilgi sunmak ve hastanızın riski yeterli seviyede anladığından emin olmaktır.

Bu Kılavuz gebelik sırasında valproata maruz kalan çocuklarda **konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozuklukların** riski hakkında güncel bilgiler sunar.

Gebelik sırasında valproata maruz kalan çocuklara yönelik risklerin mahiyeti, valproatın reçete edildiği endikasyon ne olursa olsun, aynıdır. Bu nedenle, bu kılavuzda açıklanan riski en aza indirme tedbirleri, valproat kullanımı için, endikasyondan bağımsız olarak geçerlidir.

Bu Kılavuz'un hedef kitlesi olan SMM grubuna aşağıda belirtilenler dahildir, ancak bunlarla sınırlı değildir: Nöroloji Uzmanları, Psikiyatristler, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları, Aile Hekimleri ve Pratisyen Hekimler.

Valproat ile tedavi gören kız çocukları ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlar için özel olarak oluşturulmuş valproat eğitim araçları aşağıda belirtilenleri kapsar:

- Hasta Kılavuzu
- Yıllık Risk Onam Formu ve
- Hasta Kartı

Bu broşürü Hasta Kılavuzu ile birlikte kullanın.

Valproat ile tedavi gören tüm kadın hastalarınıza - kız çocukları ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlara (veya reçet olman ya da bilgilendirilmiş kararlar alma kapasitesi olmayan kişilerin ebeveynlerine/yasal vasilerine veya bakıcılarına) **Hasta Kılavuzu**'nun bir kopyasını verin.

**Yıllık Risk Onam Formunu** valproat ile tedavinin başlangıcında, valproat tedavisinin uzman hekim tarafından yıllık değerlendirmesi sırasında ve tedavi sırasında ortaya çıkması mümkün bir gebelik durumunda kullanmanız ve düzgün bir şekilde belgelendirmeniz gerekmektedir.

**Hasta Kartını** kadın hastalarınıza her valproat verilğinde vermeniz gerekir.

Reçet olmayan ya da bilgilendirilmiş karar alma kapasitesi olmayan hastalar için, etkin gebelik kontrolü ve gebelik sırasında valproat kullanımına ilişkin bilgi ve tavsiyeyi bu hastaların ebeveynlerine/yasal vasilerine/bakıcılarına sağlayın ve içeriği net bir şekilde anladıklarından emin olun.

Valproat reçete etmeden önce Kısa Ürün Bilgisi'nin en güncel versiyonunu lütfen okuyun.

# ÖZET BİLGİ

Valproat, gebelik sırasında alınması durumunda aşağıda belirtilen olaylarla ilişkilendirilen valproik asit içermektedir:

- Konjenital malformasyonlar riskinde artış
- Gelişimsel bozukluklar riskinde artış

## NÖROLOJİ UZMANLARI, PSİKİYATRİSTLER, KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLARI, AİLE HEKİMLERİ VE PRATİSYEN HEKİMLER:

Kız çocuklarında valproat tedavisine sadece diğer tedaviler etkisiz ise veya tolere edilmiyorsa başlanabilir. Valproat ile tedavi başlatılmadan önce gebelik dışlanmalıdır. Gebelik sırasında istenmeyen kullanımı önlemek üzere çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat tedavisi, negatif gebelik testi (yani plazma gebelik testi) sonucu bir sağlık çalışanı tarafından teyit edilmedikçe başlatılmamalıdır.

Kız çocuklarını, genç kızları veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınları valproat ile tedavi etme kararı verirsiniz, **tedavi en az yılda bir kez olmak üzere düzenli olarak değerlendirilmelidir.**

### Kadın hastalar - ilk reçete

1. Valproat tedavisini sadece başka uygun bir alternatif tedavi yoksa başlatın,
2. Gebelik sırasında valproat kullanıldığında oluşabilecek riskleri hastanıza açıklayın,
3. Bütün valproat tedavisi süresince ara vermeksizin etkin gebelik kontrolünün zorunlu olduğunu hastanıza açıklayın,
4. Hastanıza, gebe olabileceğini düşünmesi veya gebe kalması halinde derhal sizinle iletişime geçmesini söyleyin.

### Çocuk doğurma potansiyeli olan, gebelik planlamayan kadınlar

1. Valproat ile tedavinin hastanız için hala uygun olup olmadığını her muayenede değerlendirin,
2. Hastanıza gebelik sırasında kullanıldığında valproat ile ilgili riskleri her muayenede hatırlatın,
3. Bütün valproat tedavisi süresince ara vermeksizin etkin gebelik kontrolünün zorunlu olduğunu hastanıza her muayenede hatırlatın.
4. Hastanıza gebe olabileceğini düşünmesi veya gebe kalması halinde derhal sizinle iletişime geçmesini hatırlatın.

### Çocuk doğurma potansiyeli olan, gebelik planlayan kadınlar

1. Gebelik sırasında kullanıldığında valproat ile ilgili riskleri hastanıza hatırlatın,
2. Hastanız için uygunsa valproat tedavisini sonlandırın ve başka bir alternatif tedaviye geçin (bu kılavuzun 5. bölümüne bakınız),
3. Hastanıza başka tedaviye geçişin zaman aldığını hatırlatın,
4. Hastanıza gebelik kontrolünün valproat alımına tamamen son verildiğinde bırakılabileceğini hatırlatın.

## Planlanmamış gebelik yaşayan kadınlar

1. Hastanız ile acil bir görüşme ayarlayın,
2. Hastanızın neden randevu tarihine kadar tedaviye devam etmesi gerektiğini açıklayın,
3. Hastanız ve eşinin valproat ile ilişkili riskleri anladığından emin olun ve ek danışma için bir uzmana sevk edin,
4. Hastanız için **uygunsa** valproat tedavisini sonlandırın ve başka bir alternatif tedaviye geçin (bu kılavuzun 5. bölümüne bakınız),

## KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLARI

1. Gebelik kontrol yöntemleri ve gebelik planlama hakkında bilgi sağlayın,
2. Gebelik sırasında valproat kullanımının riskleri hakkında bilgi sağlayın,
3. Bir hasta gebelik için başvurduğunda hastayı ve partnerini bu gebelik hakkında değerlendirme ve danışma için aile planlama merkezlerinden bir uzmana veya Genetik Tanı Merkezlerine sevk edin.
4. Her valproat verilisinde, hasta kartının verildiğinden ve hastanın kartın içeriğini anladığından emin olun.

\* Daha fazla bilgi bu Kılavuzun 2. bölümünde bulunabilir

# 1. KONJENİTAL MALFORMASYONLARA VE GELİŞİM BOZUKLUKLARINA İLİŞKİN BİLGİLER

Valproat, konjenital malformasyonlara yol açabilecek teratojenik etkileri olduğu bilinen bir etkin madde olan valproik asit içerir. Mevcut veriler de anne karnında valproat maruziyetinin gelişimsel bozukluk riskinde artış ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Bu riskler aşağıda kısaca açıklanmaktadır.

## 1. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

İki meta analizden (kayıtlar ve kohort çalışmaları dahil) elde edilen veriler, gebelik sırasında valproat ile monoterapi gören epilepsi hastası kadınların çocuklarının %10,73 (%95 güven aralığı: %8,16-13,29)<sup>1</sup> ile %10,93'ünün (%95 Güven Aralığı: %8,91- 13,13)<sup>2</sup> konjenital malformasyona maruz kaldığını göstermiştir. Bu oranlar, genel popülasyondaki %2-3'lük<sup>1</sup> önemli malformasyon riskinden daha yüksektir. Mevcut veriler riskin doza bağlı olduğunu göstermektedir. En yüksek risk, yüksek (günde 1 gramdan fazla) dozlarda görülmektedir. Mevcut veriler esas alınarak, altında kalındığında riskin mevcut olmadığı bir eşik doz değeri belirlenememektedir.

En yaygın malformasyon türleri arasında nöral tüp defektleri, yüz dismorfizmi, yarık dudak ve damak, kraniyostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler, ekstremiteler defektleri (bilateral radius aplazisi dahil) ve çeşitli vücut sistemlerini içeren çoklu anomalliler sayılabilir.

## 2. GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

Anne karnında valproata maruziyet, maruz kalan çocuğun zihinsel ve fiziksel gelişimini olumsuz etkileyebilir. Risk doza bağlı gibi görünmektedir, ancak mevcut veriler esas alınarak, altında kalındığında riskin mevcut olmadığı bir eşik doz değeri belirlenememektedir. Bu etkilere ilişkin riskin söz konusu olduğu kesin gebelik dönemi bilinmemektedir ve gebelik sırasında maruziyetin ne zaman gerçekleştiğinden bağımsız olarak bir risk olasılığı yok edilemez.

Okul öncesi çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalar<sup>3-6</sup>, anne karnında valproat maruziyeti öyküsü olan çocukların %30-40'a varan bir kısmının erken gelişimlerinde konuşma ve yürümede gecikmeler, düşük zihinsel yetiler, zayıf dil becerileri (konuşma ve anlama) ve hafıza problemleri yaşadıklarını göstermektedir.

Anne karnında valproat maruziyeti öyküsü olan okul çağındaki (6 yaşındaki) çocuklarla gerçekleştirilen zeka (IQ) ölçümleri sonuçları diğer epilepsi ilaçlarına maruz kalmış çocuklardan ortalama olarak 7-10 puan düşük olmuştur. Karışıklığa neden olan faktörlerin rolü dışlanamamakla birlikte, valproata maruz kalan çocuklarda zeka geriliğinin anne IQ'sundan bağımsız olabileceğine dair kanıt vardır. Uzun vadeli sonuçlar hakkında veriler sınırlıdır.

Mevcut veriler, genel çalışma popülasyonuna kıyasla, anne karnında valproat maruziyeti öyküsü olan çocuklarda otistik spektrum bozukluğu riskinin yaklaşık üç kat arttığını ve çocukluk otizmi riskinin yaklaşık beş kat arttığını göstermektedir.<sup>8</sup>

Eldeki sınırlı veriler, anne karnında valproat maruziyeti öyküsü olan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu semptomları gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>9</sup>

## 2. FARKLI SAĞLIK MESLEĞİ MENSUPLARININ\* ROLÜ

### NÖROLOJİ UZMANLARI, PSİKİYATRİSTLER VE AİLE HEKİMLERİ:

- Teşhis
- Tedavinin, gebelik testi (yani plazma gebelik testi) negatif sonucunun ardından başlatılması
- Gebelik sırasında valproat kullanıldığında oluşabilecek konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk risklerinin hastaya açıklanması ve hastanın anlamasının sağlanması
- Etkin gebelik kontrolü ve gebelikten korunma hakkında danışmanlık sağlanması
- Yıllık tedavi değerlendirmesi ve gereklikçe özel tedavi değerlendirmesi
- Başka tedaviye geçiş ve tedaviyi sonlandırma
- Hastanız ile birlikte Yıllık Risk Onam Formunun:

o tedavi başlangıcında,

o her yıllık muayenede,

o hasta planlanmış veya planlanmamış gebelik için başvurduğunda doldurulması ve imzalanması.

- Gebelik söz konusuysa, gebeliği takip etmesi ve gebelik hakkında değerlendirme ve danışmanlık yapması için aile planlama merkezlerinden bir uzmana/ebeye, kadın hastalıkları ve doğum konusunda deneyimli bir uzmana veya Genetik Tanı Merkezlerine sevk etme.

### PRATİSYEN HEKİM:

- Hastanın epilepsi ya da bipolar bozukluk teşhisinin teyidi ve tedavinin başlatılması için ilgili uzmana sevk edilmesi
- Tedaviye uygun şekilde devam edilmesinin sağlanması
- Hastaya yıllık uzman hekim ziyaretlerinin hatırlatılması
- Gebelik sırasında valproat kullanımının riskleri hakkında hastaya eksiksiz bilgi sağlanması ve hastanın anladığından emin olunması
- Etkin gebelik kontrolü ve gebelikten korunma hakkında danışmanlık sağlanması
- Bir hasta, gebelik konusunda başvurduğunda, hastanın uzman hekimlere sevk edilmesi
- Hastanın durumu kötüleştiğinde başka tedaviye geçiş veya tedavinin sonlandırılması için uzman hekimlere sevk edilmesi

### KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANI

- Etkin gebelik kontrolü ve gebelikten korunma hakkında danışmanlık sağlanması
- Gebelik sırasında valproat kullanımının riskleri hakkında hastaya eksiksiz bilgi sağlanması ve hastanın anlamasının sağlanması
- Gebelik için başvurduğunda hastanın uzman hekime sevk edilmesi
- Bir hasta gebelik için başvurduğunda hastanın ve eşinin söz konusu gebelik hakkında değerlendirme ve danışma için aile planlama merkezlerinden bir uzmana veya Genetik Tanı Merkezlerine sevk edilmesi

\*ayrıca bu Kılavuzun 4. bölümündeki tavsiyelere bakın.

### 3. VALPROAT REÇETE ETME KOŞULLARI: GEBELİKTE KORUNMA PROGRAMI

Valproat epilepsi ve bipolar bozuklukta etkili bir tedavidir.

Tedavi, kız çocuklarında ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Valproat, diğer tedaviler tolere edildiği veya etkisiz kalmadığı müddetçe kız çocuklarında ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Valproat **kız çocuklarında ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda** sadece (aşağıda özetlenmiş olan) valproat Gebelikten Korunma Programı şartları yerine getirilirse başlatılabilir.

#### Gebelikten Korunma Programı Şartları

İlacı reçete eden hekimin şunları sağlaması gerekir:

- Her bir vakada kişisel koşullar hastayı görüşmeye dahil ederek değerlendirilmelidir, hastanın bağlılığının garanti edilmesi için tedavi seçenekleri irdelenmeli ve hastanın riskleri en aza indirmek için gerekli tedbirleri anlaması sağlanmalıdır.
- Tüm kadın hastalarda gebelik olasılığı değerlendirilir.
- Hastanın anne karnında valproata maruz kalan çocuklar için konjenital malformasyon ve nörolojik gelişimsel bozukluk risklerini ve bu risklerin büyüklüğünü anlamış ve kabul etmiş olması gerekir.
- Hastanın tedavi başlatılmadan önce ve gerektiğinde de tedavi sırasında gebelik testi yaptırmasının gerekliliğini anlamış olması gerekir.
- Hastaya gebelik kontrolü hakkında danışmanlık sağlanmış olmalı ve hasta valproat ile tüm tedavi süresi boyunca ara vermeksizin etkin bir şekilde gebelikten korunma yöntemleri\* kullanma gerekliliğine uyabilmelidir.
- Hasta tedavinin epilepsi ve bipolar bozukluk yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından düzenli olarak (en az yılda bir kez) değerlendirilmesi gerekliliğini anlamış olmalıdır.
- Hasta, gebe kalmayı planladığında mümkün olan en kısa sürede, gebe kalmadan ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce, gecikmeksizin doktoruyla görüşmesi ve alternatif tedavi seçeneklerine geçiş yapmak için doktoruna danışması gerektiğini anlamış olmalıdır.
- Hasta gebelik durumunda acil olarak doktoruna danışması gerektiğini anlamış olmalıdır.
- Hastaya Hasta Kılavuzu verilmiş olmalıdır.
- Hasta valproat kullanımı ile ilişkili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anlamış olduğunu kabul etmiş olmalıdır (Yıllık Risk Onam Formu).

Reçete eden hekim, gebelik riskinin olmadığını gösteren ikna edici sebepler olduğunu düşünmedikçe, bu şartlar halihazırda cinsel olarak aktif olmayan kadınlar için de geçerlidir.

\* En az bir adet etkin gebelik kontrolü yöntemi (tercihen rahim içi cihaz veya implant gibi kullanıcıya bağımlı olmayan) veya bir bariyer yöntemi dahil, iki tamamlayıcı gebelik kontrolü yöntemi kullanılmalıdır. Hastanın tedaviye bağlılığını ve seçilen tedbirlere uyumunu sağlamak üzere gebelik kontrol yöntemi seçilirken her bir vakada kişisel koşullar hastayı görüşmeye dahil ederek değerlendirilmelidir. Hasta, adet görmüyorsa bile etkin gebelik kontrolüne yönelik tüm tavsiyelere uymalıdır.



# 4. KADIN HASTALARIN VALPROAT İLE TEDAVİSİ

## A. KADIN HASTA - İLK REÇETE

Tıbbi değerlendirmenin ardından hastanıza ilk kez valproat yazmayı değerlendiriyorsanız, yapmanız gerekenler burada verilmiştir. Yapılması gerekenler:

### İlk olarak

#### 1. Valproat ile tedavinin hastanız için uygun olduğunu teyit edin.

- Diğer tedavilerin etkisiz olduğunu veya tolere edilmediğini teyit etmiş olmanız gerekir.

#### 2. Hastanızın veya ebeveyninin/yasal vasisinin/bakıcısının aşağıdaki hususları çok iyi anladığından emin olun:

- İlk kez reçete edilmeden önce ve gerekirse daha sonrasında bir gebelik olasılığı, negatif gebelik testi (yani bir plazma gebelik testi) sonucu ile dışlanmış olmalıdır.
- Altta yatan hastalık ile ilişkili gebelik riskleri
- Gebelik sırasında kullanıldığında valproat ile ilgili özel riskler
- Planlanmamış bir gebeliği önlemek üzere valproat ile tüm tedavi süresince ara vermeksizin etkin bir şekilde gebelikten korunmaya devam edilmesi gerekliliği
- Hastanın tedavisinin bir uzman hekim tarafından düzenli olarak (en az yılda bir kez) değerlendirilmesi gerekliliği
- Gebelik durumunda hastanın doktoruna acil olarak danışması gerekliliği

#### 3. Kız çocuklarına valproat yazılması halinde tavsiyeler:

- Gebelik kontrolü ve gebeliğin önlenmesine ilişkin bilgi vermek için en uygun zamanı değerlendirin (Hastanızı gerektiğinde konsültasyon için bir uzman hekime sevk edin)
- Ebeveynlerine / yasal vasisine / bakıcısına (ve yaşına bağlı olarak çocuğa) konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskini açıklayın
- Ebeveynlerine / yasal vasisine / bakıcısına (ve yaşına bağlı olarak çocuğa) valproat ile tedavi gören kız çocuğu ilk kez adet gördüğünde bir uzman hekimle iletişim kurmanın önemini açıklayın
- Valproat tedavisi gereksinimini en az yılda bir kez tekrardan değerlendirin ve ilk kez adet gören kız çocuklarında alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirin.
- Kız çocuklarını yetişkinliğe erişmeden önce alternatif bir tedaviye geçirmek için tüm seçenekleri değerlendirin

#### İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

#### 4. İlacı yazan uzman hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/ yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun ve hasta uyarı kartının bir kopyasını verin ve hastanın kartın içeriğini anladığından emin olun.
- Hastaya Hasta Kartını yanında bulundurmasını söyleyin.

## Son olarak

### 5. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri / yasal vasisi / bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın:
  - o Bu formun amacı, hastanızın, gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilişkili riskleri ve tavsiyeleri tamamen anladığından emin olmaktır.
  - o İmzalı Yıllık Risk Onam Formunun bir kopyasını hastanın dosyasında (mümkünse elektronik bir kopya olarak) muhafaza edin ve hastanıza veya ebeveynlerine / yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

### 6. Hastanız gebe kalmayı planladığında veya gebe kalabileceği durumda tedavi gereksinimini gözden geçirmeyi planlayın.

## B. ÇOCUK DOĞURMA POTANSİYELİ OLAN, GEBELİK PLANLAMAYAN KADINLAR

Tıbbi değerlendirmenin ardından hastanıza valproatı yeniden reçetelemeyi değerlendiriyorsanız yapmanız gerekenler burada verilmiştir. Yapılması gerekenler:

### İlk olarak

#### 1. Valproat ile tedavinin hastanız için uygun olduğunu teyit edin.

- Diğer tedavilerin etkisiz olduğunu veya tolere edilmediğini teyit etmiş olmanız gerekir.
- Tedavinin düzenli olarak (en az yılda bir kez) değerlendirilmesini sağlayın.

#### 2. Hastanın aşağıdaki hususları çok iyi anladığından emin olun:

- Altta yatan durum ile ilişkili gebelik riskleri
- Gebelik sırasında kullanıldığında valproat ile ilgili riskler
- Planlanmamış bir gebeliği önlemek üzere valproat ile tüm tedavi süresi boyunca etkin gebelikten korunma yöntemine ara vermeksizin uyulması gerekliliği ve gerekiyorsa gebelik testinin (plazma gebelik testi) düşünülmesi
- Gebelik durumunda hastanın doktoruna acil olarak danışması gerekliliği
- Tedavinin düzenli olarak (en az yılda bir kez) değerlendirilmesi gerekliliği.

#### 3. Gebelik kontrolü yöntemlerini görüşün ve gereken şekilde gebelik öncesi danışmanlığa yönlendirin

### İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

#### 4. İlaçlı yazan uzman hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/ yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun ve hasta uyarı kartının bir kopyasını verin ve hastanın kartın içeriğini anladığından emin olun.
- Hastaya Hasta Kartını yanında bulundurmasını söyleyin.

### Son olarak

#### 5. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri / yasal vasisi / bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın:
  - o Bu formun amacı, gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anladığından emin olmaktır.
  - o İmzalı Yıllık Risk Onam Formunun bir kopyasını hastanın dosyasında (mümkünse elektronik bir kopya olarak) muhafaza edin ve hastanıza veya ebeveynlerine / yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

#### 6. Hastanız gebe kalmayı planladığında tedavi gereksinimini gözden geçirmeyi planlayın.

## C. ÇOCUK DOĞURMA POTANSİYELİ OLAN, GEBELİK PLANLAYAN KADINLAR

### İlk olarak

#### 1. Hastaya konjenital kusurlar ve gelişimsel bozukluk risklerini hatırlatın ve bunları anladığından emin olun

- Hastanızı, bu risklerin gebelik sırasında valproat kullanıldığında ciddi bir şekilde artabileceği hakkında bilgilendirin
- Ancak aynı zamanda tedavi edilmeyen nöbet ve bipolar bozukluk riskleri hakkında da bilgilendirin.

#### 2. Uygunsa, başka terapötik alternatiflere geçin ve valproat tedavisini sonlandırın:

- Başka ilaca geçme veya valproat alımına son verme hakkında bu kılavuzun 5. bölümünü okuyun
- Hastanıza alternatif tedaviye geçiş tamamlanana kadar gebelikten korunmaya devam etmesini söyleyin
- Pratisyen hekimler hastalarını başka tedaviye geçiş ve tedaviyi sonlandırmaya yönelik olarak bir uzmana sevk etmelidir.

#### 3. Hastanızı gebelik kontrolü danışmanlığı için bir uzmana sevk edin.

#### 4. Hastanıza gebe olduğundan şüphelendiğinde veya gebeliğini teyit ettiğinde hemen aile hekimine ve uzman hekimine başvurmasını söyleyin

- Bu, uygun gebelik takibini başlatmak için gereklidir
- Bu takip, nöral tüp defektlerinin ve diğer malformasyonların ortaya çıkıp çıkmadığını tespit etmek için doğum öncesi takibi de içerir.
- Bir hasta gebelik için başvurduğunda, hastayı ve partnerini bu gebelik hakkında değerlendirmesi ve danışmanlık sunması için aile planlama merkezlerinden bir uzmana/ebeye, kadın hastalıkları ve doğum konusunda deneyimli bir uzmana veya Genetik Tanı Merkezlerine sevk edin.

### İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

#### 5. İlacı yazan uzman hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/ yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun ve hasta uyarı kartının bir kopyasını verin ve hastanın kartın içeriğini anladığından emin olun.
- Hastaya Hasta Kartını yanında bulundurmasını söyleyin.

## Son olarak

### 6. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri / yasal vasisi / bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın:
  - o Bu formun amacı, gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anladığından emin olmaktır.
  - o İmzalı Yıllık Risk Onam Formunun bir kopyasını hastanın dosyasında (mümkünse elektronik bir kopya olarak) muhafaza edin ve hastanıza veya ebeveynlerine / yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

## D. PLANLANMAMIŞ GEBELİK YAŞAYAN KADIN

### İlk olarak

1. Tedavisini yeniden değerlendirmek üzere hastanız ile acil bir konsültasyon ayarlayın

2. Siz kendisini görene kadar tedaviye neden devam etmesi gerektiğini açıklayın

- Durum değerlendirmesini esas alarak başka bir tavsiye veremediğiniz müddetçe.

3. Uygunsa, başka terapötik alternatiflere geçin ve tedaviyi sonlandırın:

- Başka ilaca geçme veya valproat alımına son verme hakkında bu kılavuzun 5. bölümünü okuyun

4. Hastanızın:

- Gebelik sırasında kullanıldığında valproat ile ilgili riskleri tam olarak anladığından
- Ek konsültasyonu değerlendirdiğinden emin olun.

5. Özel doğum öncesi takibi başlatın.

- Bu, uygun gebelik takibini başlatmak için gereklidir
- Bu takip, nöral tüp defektlerinin ve diğer malformasyonların ortaya çıkıp çıkmadığını tespit etmek için doğum öncesi takibi içerir.
- Hastayı ve partnerini bu gebelik hakkında değerlendirme ve danışma için aile planlama merkezlerinden bir uzmana/ebeye, kadın hastalıkları ve doğum konusunda deneyimli bir uzmana veya Genetik Tanı Merkezlerine sevk edin.

6. Pratisyen hekimler hastalarını başka tedaviye geçiş ve tedaviyi sonlandırmaya yönelik olarak bir uzmana sevk etmelidir.

İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

7. İlacı yazan uzman hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/ yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun ve hasta uyarı kartının bir kopyasını verin ve hastanın kartın içeriğini anladığından emin olun.
- Hastaya Hasta Kartını yanında bulundurmasını söyleyin.

## Son olarak

### 8. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri / yasal vasisi / bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formunu doldurun ve imzalayın:
  - o Bu formun amacı, gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anlamış olduğundan emin olmaktır
  - o İmzalı Yıllık Risk Onam Formunun bir kopyasını hastanın dosyasında (mümkünse elektronik bir kopya olarak) muhafaza edin ve hastanıza veya ebeveynlerine / yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

## 5. BAŞKA İLACA GEÇME VEYA VALPROAT KULLANIMINA SON VERME

### Bipolar bozukluğu olan hastalar

Valproat gebelikte kontrendikedir.

Valproat, gebelikten korunma programının şartları yerine getirilmediği müddetçe (bkz. Bölüm 3) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Hasta gebe kalmayı düşünüyorsa, ilacı veren uzman hekim başka bir tedaviye geçiş yapmalıdır. Geçiş, gebe kalmadan ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce gerçekleştirilmiş olmalıdır.

Hasta gebe kalırsa, valproat ile tedavi sonlandırılmalı ve başka bir tedaviye geçilmelidir.

#### Bipolar bozukluk hastaları için genel hususlar:

"Duygu durum dengeleyiciler kesilecekse, dozun yavaş yavaş azaltılması tavsiye olunur, bu şekilde nüfuz riski azalır."<sup>10</sup>

"Bu sebeple valproat erken nüfuz önüne geçmek üzere birkaç hafta içinde aşamalı olarak kesilmelidir." Valproat alan bir kadında akut manik nöbet durumunda, alternatif tedavi düzenlenirken daha hızlı bir geçiş tavsiye edilir."<sup>11</sup>

### Epilepsi hastaları

Valproat, başka uygun bir tedavi alternatifi olduğu müddetçe gebelikte kontrendikedir.

Valproat, gebelikten korunma programının şartları yerine getirilmediği müddetçe (bkz. Bölüm 3) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Hasta gebe kalmayı planlıyorsa, epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman valproat tedavisini yeniden değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini gözden geçirmelidir. Geçişin gebe kalmadan ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce gerçekleştirilmiş olması için her çaba sarf edilmelidir.

Bir kadın valproat kullanırken gebe kalırsa, derhal alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmek üzere bir uzman hekime sevk edilmelidir.

#### Bipolar bozukluk hastaları için genel hususlar:

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin Avrupa Komisyonu Çalışma Kolu (CEA-ILAE) ve Avrupa Nöroloji Akademisi (EAN) tarafından yayınlandığı üzere:

- "İlaç genellikle aşamalı olarak haftalar ila aylar süren bir dönem içinde kesilir, bu da ilacın kesilmesi sırasında bir nöbet meydana gelmesi halinde muhtemel minimum dozu belirlemek için bir fırsat sunar."



- Valproattan alternatif bir tedaviye geçiş genellikle en az 2-3 ay içinde gerçekleşir. Yeni ilaç genellikle önce valproata ek olarak yavaş yavaş uygulanmaya başlanır. Bu uygulama, yeni tedavinin olası etkin dozuna ulaşmak üzere 6 hafta kadar sürebilir; ardından aşamalı olarak valproatı kesmek denenebilir.”

Valproatın gebelikte bilinen risklerine rağmen ve alternatif tedavi itinayla değerlendirildikten sonra, istisnai durumlarda gebe hasta (veya gebe kalmayı planlayan hasta) epilepsi için valproat kullanmak zorunda kalırsa:

- Risksiz olduğu deėerlendirilen bir doz eřiėi yoktur. Bununla birlikte, konjenital defekt ve gelişimsel bozukluk riski yüksek dozlarda daha fazladır.
- En düşük etkili dozu kullanın ve günlük valproat dozunu gün boyunca alınacak birden fazla küçük doza bölün
- Yüksek pik plazma konsantrasyonlarından kaçınmak üzere uzatılmış salımlı formülasyonunun kullanımı diğer tedavi formülasyonlarına tercih edilebilir.
- Gebelik sırasında valproat alan tüm hastaları ve partnerlerini söz konusu gebelik hakkında değerlendirme ve danışma için aile planlama merkezlerinden bir uzmana/ebeye, kadın hastalıkları ve doğum konusunda deneyimli bir uzmana veya Genetik Tanı Merkezlerine sevk edin.

# Referanslar

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Sayı 11. Ürün No.: CD010224
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L v.d.. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
4. Cummings v.d.. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. 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.
11. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017





## Yıllık Risk Onam Formu

### ▼ Valproat ile tedavi gören ve gebe kalma ihtimali olanlara yönelik Yıllık Risk Onam Formu

Tedaviye başlarken, yıllık muayene sırasında ve gebelik planlandığında veya gebe kalındığında uzman hekiminize muayeneye gittiğinizde bu formu okuyun, doldurun ve imzalayın: Bunun amacı kadın hastaların veya bakıcılarının/yasal temsilcilerinin gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilgili riskleri uzman hekim ile konuşmuş ve anlamış olduğundan emin olunmasını sağlamaktır.



Uzman hekim tarafından doldurulacak ve imzalanacaktır

#### Hastanın veya bakıcısının/yasal temsilcisinin adı:

Yukarıda ismi verilmiş olan hastanın aşağıdaki sebeplerle valproat ile tedaviye ihtiyacı olduğunu teyit ederim:

- bu hasta diğer tedavilere yeterli yanıt vermemektedir veya .....
- bu hasta diğer tedavileri tolere etmemektedir .....

#### Aşağıdaki bilgileri yukarıda ismi verilmiş olan hasta veya bakıcısı/yasal temsilcisi ile görüştüm:

- Gebelik sırasında valproat'a maruz kalan çocuklar için genel riskler: ..... 
  - yaklaşık % 10 doğum kusurları olma olasılığı ve
  - % 30 ila 40'a varan oranda, öğrenme güçlüğüne yol açabilecek çok çeşitli erken gelişim problemleri ortaya çıkma olasılığı
- Valproat (ender durumlarda diğer tedavilere dirençli veya diğer tedavileri tolere edemeyen epilepsi hastaları haricinde) gebelik sırasında kullanılmamalıdır ve gebelikten korunma programının şartları yerine getirilmelidir .....
- Düzenli (yılda en az bir kez) değerlendirme ve valproat tedavisine bir uzman hekim gözetiminde devam gerekliliği .....
- Tedavi başlangıcında ve gerektiğinde sonrasında (hasta doğurganlık çağındaysa) negatif gebelik testi sonucu gerekliliği .....
- Valproat ile tedavi süresince etkili bir şekilde ara vermeksizin gebelikten korunma gerekliliği (hasta doğurganlık çağındaysa).....
- Hastanın gebe kalmayı planladığında, gebe kalmadan ve gebelik kontrolünü sonlandırmadan önce, gecikmeksizin görüşmek ve alternatif tedavi seçeneklerine geçiş yapmak için doktoru ile bir randevu ayarlaması gerekliliği.....
- Gebelikten şüphelenilmesi veya yanlışlıkla gebe kalınması durumunda acil bir tedavi değerlendirmesi için doktoru ile derhal iletişime geçilmesi gerekliliği .....
- Hastaya veya bakıcısına/yasal temsilcisine hasta rehberinin bir kopyasını verdim.....
- Gebelik durumunda, bu gebe hastanın:
  - doğmamış çocuk üzerindeki olası zararlı etkiyi en aza indirmek için valproatın mümkün olan en düşük etkili dozunu aldığını .....
  - gebe kalması halinde, gebelik desteği veya danışmanlığı ve bebeğin uygun şekilde takibi imkanları hakkında bilgilendirildiğini teyit ederim .....

Uzman Hekimin Adı

İmza

Tarih

Bu form valproat ile epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisi gören kız çocukları ve gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlara (veya bakıcılarına/yasal temsilcilerine) verilecektir.

Kısım A ve B doldurulacaktır: tüm kutular işaretlenecek ve form imzalanacaktır: bunun amacı gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilgili tüm risklerin ve bilgilerin anlaşılmasına emin olmaktır.

Bu formun bir kopyası uzman hekim tarafından doldurulacak, imzalanacak ve muhafaza edilecek/kayıt altına alınacaktır.

İlacı yazan uzman hekimin bu formun elektronik bir kopyasını hasta dosyasına kaydetmesi önerilir. Doldurulmuş ve imzalanmış formun bir kopyası hastada kalacaktır.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminize, eczacınıza veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne ve/veya ilgili firma yetkilisine bildirin.

### Valproat ile tedavi gören ve gebe kalma ihtimali olanlara yönelik Yıllık Risk Onam Formu

Tedaviye başlanırken, yıllık muayene sırasında ve gebelik planlandığında veya gebe kalındığında, uzman hekiminize muayeneye gittiğinizde bu formu okuyun, doldurun ve imzalayın: Bunun amacı kadın hastaların veya bakıcılarının/yasal temsilcilerinin gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilgili riskleri uzman hekim ile konuşmuş ve anlamış olduklarından emin olmaktır.

**B**

Hasta veya bakıcı/yasal temsilcisi tarafından doldurulacak ve imzalanacaktır

#### Aşağıdaki hususları doktorumla görüşüm ve anladım:

- Neden başka bir ilaç değil de valproata ihtiyacım olduğunu .....
- Valproat tedavisinin benim için en iyi seçenek olmaya devam edip etmediğini değerlendirmek üzere bir uzman hekime düzenli olarak (yılda en az bir kez) görünmem gerektiğini .....
- Anneleri gebelik sırasında valproat kullanan çocuklar için genel riskleri:..... 
  - yaklaşık % 10 doğum kusurları olma olasılığı
  - % 30 ila 40'a varan oranda, belirgin öğrenme güçlüğüne yol açabilecek çok çeşitli erken gelişim problemleri ortaya çıkma olasılığı
- Tedavi başlangıcında ve gerektiğinde sonrasında (hasta doğurganlık çağındaysa) gebelik testinin negatif sonucuna neden ihtiyacım olduğunu .....
- Valproat ile tüm tedavi süresince neden etkili bir şekilde ara vermeksizin gebelikten korunmam gerektiğini (hasta doğurganlık çağındaysa) .....
- Etkili gebelik kontrolü olanaklarını görüştük veya etkili gebelik kontrolü hakkında tavsiye konusunda deneyimli bir profesyonele başvurmayı planladık .....
- Düzenli (yılda en az bir kez) izleme ve valproat tedavisine bir uzman hekim gözetiminde devam gerekliliği .....
- Gebe kalmayı planladığımda, gebe kalmadan ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce, gecikmeksizin görüşmek ve alternatif tedavi seçeneklerine geçiş yapmak için doktorum ile bir randevu ayarlamam gerektiğini .....
- Gebe olduğumu düşünüyorsam **acilen** bir randevu talep etmem gerektiğini .....
- Hasta kılavuzunun bir kopyasını aldım.....
- Gebelik durumunda, aşağıdaki hususları doktorumla görüşüm ve anladım: 
  - Gebelik desteği veya danışmanlık imkanlarını .....
  - Gebeysen, bebeğimin uygun bir şekilde takip edilmesi gerekliliğini .....

Hastanın veya bakıcısının/yasal temsilcisinin adı

İmza

Tarih

Bu form valproat ile epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisi gören kız çocukları ve gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlara (veya bakıcılarına/yasal temsilcilerine) verilecektir.

Kısım A ve B doldurulacaktır: tüm kutular işaretlenecek ve form imzalanacaktır: bunun amacı gebelik sırasında valproat kullanımı ile ilgili tüm risklerin ve bilgilerin anlaşıldığına emin olmaktır.

Bu formun bir kopyası uzman hekim tarafından doldurulacak, imzalanacak ve muhafaza edilecek/kayıt altına alınacaktır.

İlacı yazan uzman hekimin bu formun elektronik bir kopyasını hasta dosyasına kaydetmesi önerilir. Doldurulmuş ve imzalanmış formun bir kopyası hastada kalacaktır.

## **▼ VALPROAT KULLANIMINDA YENİ KISILTLAMALAR; YÜRÜRLÜĞE GİRECEK OLAN GEBELİKTEN KORUNMA PROGRAMI**

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu,

Bu mektubun amacı, valproat içeren ürünlere ait **önemli yeni kontrendikasyonlar, ve gebelik sırasında valproat maruziyetinin önlenmesine yönelik ek uyarılar ve tedbirler konusunda** sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden ulaşabilirsiniz

### **Özet**

- **Valproat, diğer tedaviler tolere edildiği veya etkisiz kalmadığı müddetçe, kız çocukları ve gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.**
- **Anne karnında valproata maruz kalan çocuklar ciddi gelişimsel bozukluklar (vakaların % 30-40'ına kadarı) ve konjenital malformasyonlar (vakaların yaklaşık % 10'u) yönünden yüksek risk taşımaktadır.**
- **Gebelikte ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için yeni potansiyel kontrendikasyonlar arasında şunlar yer almaktadır:**
  - **Epilepside,**
    - **Valproat, başka uygun bir tedavi alternatifi olduğu müddetçe gebelikte kontrendikedir**
    - **Valproat, aşağıda belirtilen gebelikten korunma programının şartları yerine getirilmediği müddetçe çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir**
  - **Bipolar bozuklukta**
    - **valproat gebelikte kontrendikedir**
    - **Valproat, aşağıda belirtilen gebelik önleme programının şartları yerine getirilmediği müddetçe çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir**
- **Halihazırda valproat tedavisi alan ve gebe kalma potansiyeline sahip kadınların, aşağıda belirtilen gebelikten korunma programının şartlarını karşılayıp karşılamadıkları konusunda yeniden değerlendirilmesi gerekebilir.**

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne ve/veya ilgili firma yetkilisine bildiriniz.

## **Gebelikten Korunma Programının ana unsurları:**

İlacı reçete eden hekim, aşağıda belirtilen şartların sağlandığından emin olmalıdır:

- Her bir vakada kişisel koşullar hastayı görüşmeye dahil ederek değerlendirilmelidir, hastanın bağlılığının garanti edilmesi için tedavi seçenekleri irdelenmeli ve riskleri en aza indirmek için hastanın gerekli tedbirleri anlaması sağlanmalıdır.
- Gebe kalma ihtimali olan tüm kadın hastalarda gebelik olasılığı değerlendirilir.
- Hastanın anne karnında valproata maruz kalan çocuklar için konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk risklerini ve bu risklerin büyüklüğünü anlamış ve kabul etmiş olması gerekir.
- Gebe kalma ihtimali olan hastanın tedavi başlatılmadan önce ve gerektiğinde de tedavi sırasında gebelik testi yaptırmasının gerekliliğini anlamış olması gerekir.
- Hastaya gebelik kontrolü hakkında danışmanlık sağlanmış olmalı ve hasta valproat ile tüm tedavi süresi boyunca ara vermeksizin etkili bir şekilde gebelikten korunma yöntemleri\* kullanma gerekliliğine uyabilmelidir.
- Hasta tedavinin epilepsi ve bipolar bozukluk yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından düzenli olarak (en az yılda bir kez) değerlendirilmesi gerekliliğini anlamış olmalıdır.
- Hasta, gebe kalmayı planladığında mümkün olan en kısa sürede, gebe kalmadan ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce, gecikmeksizin doktoruyla görüşmesi ve alternatif tedavi seçeneklerine geçiş yapmak için doktoruna danışması gerektiğini anlamış olmalıdır.
- Hasta gebelik durumunda **acil olarak doktoruna danışması gerektiğini** anlamış olmalıdır.
- Hastaya Hasta Kılavuzu verilmiş olmalıdır.
- Hasta valproat kullanımı ile ilişkili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anlamış olduğunu kabul etmiş olmalıdır (Yıllık Risk Onam Formu).

Reçete eden hekim, gebelik riskinin olmadığını gösteren ikna edici sebepler olduğunu düşünmedikçe, bu şartlar halihazırda cinsel olarak aktif olmayan kadınlar için de geçerlidir.

Aşağıdaki konular ile ilgili daha ayrıntılı talimatlar bu mektubun ekinde sunulmaktadır:

- kız çocuklarında valproat kullanımı,
- valproat tedavisine başlamadan önce gebelik ihtimalinin dışlanması gerekliliği,
- etkin gebelik kontrolü,
- bir uzman hekim tarafından yıllık tedavi değerlendirilmesi
- yıllık risk onam formunun kullanımı (tedavi başlangıcında ve tedavi süresince değerlendirme, yılda en az bir kez),
- gebelik planlaması ve gebelik süresince valproat tedavisi ile ilgili yapılması gerekenler
- hekim tarafından alınması gereken ‘‘hasta kartının sağlanması’’ gibi spesifik önlemler

Tüm valproat içeren ürünlerin ürün bilgileri bu doğrultuda güncellenecektir.

Valproat kullanan gebe kadınların, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği'nin gebelik sırasında epilepsi ilaçları kullanımını toplayan kayıt çalışmasına veya benzeri ulusal seviyede bir veri toplama uygulamasına kaydolmaları tavsiye olunur.

## **Eğitim materyalleri**

Sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara gebelik süresince valproat maruziyetinden kaçınmaları konusunda yardımcı olmak üzere, sağlık profesyonelleri ve hastalar/hasta bakıcılarını valproatın riskleri ve kullanım koşulları hakkında bilgilendirmek üzere bir Hasta Kartı (ilaç kutusunun dış ambalajında), bir Hasta Kılavuzu, yıllık risk onam formu ve ilacı reçete eden hekimlere yönelik olarak hazırlanan, valproat kullanan ve gebe kalma potansiyeline sahip olanların tedavisi ile ilişkili bir Kılavuz sunulacaktır.



Valproat kullanan ve çocuk doğurma potansiyeline sahip tüm kadınlara hasta kılavuzu ve hasta kartı sağlanmalıdır. Tedavi başlangıcında ve tedavi süresince sağlık uzmanları tarafından gerçekleştirilen her yıllık valproat değerlendirme görüşmesinde yıllık risk onam formu kullanılmalıdır.

### **Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler**

2014 yılında, anne karnında valproata maruz kalan bebeklerde görülebilecek malformasyonlara ve gelişimsel problemlere dair riskleri azaltmak amacıyla kız çocuklarında ve kadınlarda valproat ilaçlarının kullanımına yönelik uyarılar ve kısıtlamalar artırılmıştır. Avrupa İlaç Ajansı'nın güvenlilik uzmanları olan Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC), alınmış olan önlemlerin farkındalığı artırma konusunda ve gebelik sırasında uygun bir şekilde valproat kullanımını azaltma konusunda yeterince etkili olmadığı endişesi ile bu önlemlerin etkisini yeniden değerlendirmiştir. PRAC, bu endişeleri haklı bulmuş ve yeni önlemler getirmiştir.

#### *Anormal gebelik sonuçlarına ilişkin risk*

Valproat, tek başına veya diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, anormal gebelik sonuçlarında doz-bağımlı bir risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Mevcut veriler, valproatın epilepsi tedavisinde tek başına kullanıma kıyasla, diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında anormal gebelik sonucu riskinin daha yüksek olduğuna işaret etmektedir.

- Konjenital malformasyon riski yaklaşık %10 iken, anne karnında valproata maruz kalmış olan okul öncesi çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalarda riskin %30-40'lara vardığı gösterilmiştir, ayrıca konuşma ve yürüme gibi erken gelişim evrelerinde gecikme, entelektüel yeteneklerde düşüş ve dil ve hafıza problemleri saptanmıştır.<sup>1,2,3,4,5</sup>
- Anne karnında valproat maruziyeti öyküsü bulunan 6 yaşındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada ölçülen zeka (IQ) düzeyinin, anne karnında diğer antiepileptiklere maruz kalan çocuklardan ortalama 7-10 puan daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>6</sup>
- Mevcut veriler genel araştırma popülasyonuna kıyasla, anne karnında valproata maruz kalan çocuklarda otistik spektrum bozukluğu riskinde yaklaşık üç kat ve çocukluk çağı otizmi riskinde yaklaşık beş kat artış olduğunu göstermektedir.<sup>7</sup>
- Sınırlı düzeydeki veriler, anne karnında valproata maruz kalan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu semptomlarının görülme olasılığını daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.<sup>8</sup>

### **Raporlama gerekliliği**

Valproat içeren ilaçları reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlilik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr), faks: 0312 218 00 80) ve/veya ilgili firma yetkililerine (Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.; e-posta: [farmakovijilans.turkiye@sanofi.com](mailto:farmakovijilans.turkiye@sanofi.com), tel: 0212 339 10 00, faks: 0212 339 10 79) bildirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi

**Ek:** Gebelikten korunma programı ile ilgili ayrıntılı bilgi

## **Gebelik önleme programı ile ilgili ayrıntılı bilgi**

Aşağıda yer alan bilgiler, yukarıdaki mektupta tanımlanmış olan gebelik önleme programının şartları ile bir bütün halinde değerlendirilmelidir.

### **Kız çocukları**

- Valproat, başka uygun bir tedavi alternatifi olduğu müddetçe kız çocukları ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlara reçete edilmemelidir.
- İlacı reçete eden hekim, valproat ile tedavi gören kız çocuğunun ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına ilk kez adet gördüğünde bir uzman hekimle iletişim kurmanın önemini açıkladığından emin olmalıdır.
- İlacı reçete eden hekim, adet gören kız çocuklarının ebeveynlerinin/yasal vasisinin/bakıcısının, *anne karnında* valproata maruz kalan çocuklarda görülebilecek olan konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozuklukların riskleri yanı sıra bu risklerin boyutları konusunda detaylı bilgiye sahip olduklarından emin olmalıdır.
- Adet gören hastalarda, ilacı reçete eden hekim valproat kullanım ihtiyacını yıllık olarak yeniden değerlendirmeli ve alternatif bir tedavi seçeneğine geçişi göz önünde bulundurmalıdır. Valproatın uygun olan tek tedavi seçeneği olması durumunda, etkin kontraseptif yöntemi kullanımı ve gebelik önleme programının tüm diğer şartları değerlendirilmelidir. Uzman hekim tarafından kız çocukları yetişkin yaşa erişmeden önce alternatif tedaviye geçiş için gerekli çaba gösterilmelidir.

### **Gebelik testi**

Valproat tedavisine başlamadan önce gebelik ihtimali dışlanmalıdır. Gebelik sırasında istenmeyen kullanımı önlemek üzere çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat tedavisi, negatif gebelik testi (yani plazma gebelik testi) sonucu bir sağlık çalışanı tarafından teyit edilmedikçe başlatılmamalıdır.

### **Gebelik kontrolü**

Valproat reçete edilmiş olan gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar, bütün valproat tedavisi süresince ara vermeksizin, etkin bir gebelik kontrolü yöntemi kullanmalıdır. Bu hastalara gebelik önlenmesi ile ilgili kapsamlı bilgi verilmeli ve eğer etkin bir gebelik kontrolü yöntem kullanmıyorlarsa gebelik kontrolü önerileri için yönlendirilmelidirler. En az bir adet etkin gebelik kontrolü yöntemi (tercihen rahim içi araç ya da implant gibi kullanıcıdan bağımsız bir yöntem) ya da bir bariyer yöntemi de dahil olmak üzere iki adet tamamlayıcı gebelik kontrolü yöntemi kullanılmalıdır. Bir gebelik kontrolü yöntemi tercih edilirken, hastanın tercih edilen önlemlere uyumu ve katılımından emin olabilmek için, hastayı tartışmaya dahil etmek yoluyla bireysel durumlar vaka bazında değerlendirilmelidir. Hastada amenore durumu olsa bile etkin bir gebelik kontrolü ile ilgili önerilere uymalıdır.

### **Bir uzman tarafından yıllık tedavi değerlendirilmeleri**

Uzman bir hekim yılda en az bir kez, valproatın hasta için en uygun tedavi seçeneği olup olmadığını değerlendirmelidir. Uzman hekim, tedavi başlangıcında ve her yıllık değerlendirmede, hastanın içeriğini anladığından emin olabilmek için yıllık risk onam formunu hasta ile görüşmelidir.

### **Gebelik planlaması**

Epilepsi endikasyonu için, eğer hasta hamile kalmayı planlıyorsa, epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman hekim valproat tedavisini yeniden değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerine geçişi göz önünde bulundurmalıdır. Gebelik öncesi ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce uygun alternatif bir tedaviye geçiş için her türlü çaba gösterilmelidir. Eğer başka bir tedaviye geçiş mümkün değilse, aile planlaması hakkında hastanın bilgilendirilmiş kararını desteklemek üzere, hastaya valproatın doğmamış çocuk üzerindeki riskleri hakkında daha ayrıntılı danışmanlık verilmelidir.

Bipolar bozukluk endikasyonu için, eğer hasta gebe kalmayı planlıyorsa, bipolar bozukluk tedavisi konusunda deneyimli bir uzman hekime danışılmalı ve valproat tedavisi durdurulup gerekiyorsa gebelik öncesi ve gebelik kontrolü sonlandırılmadan önce alternatif bir tedavi seçeneğine geçilmelidir.

### **Gebelik durumunda,**

Bipolar bozukluk tedavisi için valproat kullanımı, gebelik süresince kontrendikedir. Epilepsi tedavisinde, başka uygun bir alternatif tedavi seçeneği olduğu müdetçe valproat kullanımı gebelik süresince kontrendikedir.

Valproat kullanan bir kadın hastanın gebe kalması durumunda, valproat tedavisinin yeniden değerlendirilmesi için hasta derhal bir uzmana yönlendirilmeli ve alternatif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hamilelik sırasında görülen maternal tonik-klonik nöbetler ve hipoksi ile status epileptikus, anne ve doğmamış çocuk için ölüm riski taşımaktadır.

Eğer, valproatın gebelik sırasındaki bilinen risklerine ve alternatif tedavi seçeneklerinin dikkatle değerlendirilmesine rağmen, istisnai durumlarda gebe hastanın valproat almaya devam etmesi gerekirse, aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır:

- En düşük etkili dozu kullanın ve günlük valproat dozunu gün boyunca alınmak üzere çok sayıda küçük dozlara bölün. Yüksek plazma pik konsantrasyonlarının önlenmesi için, diğer tedavi formları yerine, uzatılmış salımlı bir formülasyon kullanımını tercih edilebilir.

Gebelik sırasında valproat maruziyeti olan tüm hastalar ve eşleri, maruziyet olan gebeliğin değerlendirilmesi ve danışmanlık için, aile planlama merkezlerinden bir uzmana/ebeye veya bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanına yönlendirilmelidir. Ortaya çıkması olası olan nöral tüp defektleri ve diğer malformasyonların saptanması için özel bir prenatal takip başlatılmalıdır. Gebelik öncesi uygulanan folat desteği, tüm gebeliklerde görülebilen nöral tüp defekti riskini azaltabilmektedir. Bununla birlikte mevcut veriler, valproat maruziyetine bağlı olarak görülebilen doğum defektleri veya malformasyonları önlediğine dair herhangi bir kanıt sunmamaktadır.

---

<sup>1</sup> Weston J, Bromley R, Jackson CF, ve ark. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

<sup>2</sup> Bromley RL, ve ark. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

<sup>3</sup> Cummings C ve ark. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

<sup>4</sup> Meador K ve ark. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

<sup>5</sup> Thomas SV ve ark. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

<sup>6</sup> Meador KJ, ve ark. NEAD Çalışma Grubu Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244–52.

<sup>7</sup> Christensen J ve ark. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

<sup>8</sup> Cohen MJ ve ark. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.