

▼ 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 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 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 nörolojik 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.^{1,2,3,4,5}
- 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.⁶
- 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.⁷
- Sınırlı düzeydeki veriler, anne karnında valproata maruz kalan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu semptomlarının görülme olasılığını daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.⁸

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, faks: 0312 218 00 80) ve/veya ilgili firma yetkililerine (Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.; e-posta: 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.

¹ 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.

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

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

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

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

⁶ 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.

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

⁸ 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.