

SAĞLIK MESLEĞİ MENSUPLARINA YÖNELİK KILAVUZ

Kadın hastalarda ve gebe kadınlarda ▼ valproat kullanımının risklerine ilişkin bilgiler

Kontrasepsiyon ve gebeliğin önlenmesi

Kadın hastalara valproat reçete etmeden önce bu kitapçığı dikkatlice okuyunuz. Bu kitapçık, valproat ile tedavi sırasında gebelik maruziyetini en aza indirmeyi hedefleyen Valproat Gebelik Önleme Programı'nın riski en aza indirme tedbirinin bir parçasıdır.

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 güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliği 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.

İÇİNDEKİLER

Bu kılavuzun amacı	3
Özet.....	4
1. Konjenital malformasyonlar ve gelişimsel bozukluklara ilişkin bilgiler6	
• Konjenital malformasyonlar	6
• Gelişimsel bozukluklar	6
2. Farklı Sağlık Mesleği Mensuplarının (SMM'ler) rolü	7
3. Valproat reçete etme koşulları: Gebelik Önleme 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 tedaviye geçiş veya valproat tedavisine son verme	18
• Bipolar bozukluğu olan hastalar	18
• Epilepsi hastaları	18

BU KILAVUZUN AMACI

Sağlık Mesleği Mensupları'na (SMM) yönelik hazırlanan bu kılavuz, hem SMM'leri hem de hastaları hedefleyen **Valproat Gebelik Önleme Programı**'nın eğitim aracı parçasıdır.

Amacı, gebelikte valproat kullanımı ile ilişkili teratojenik riskler ve hastalarınız için risklerin en aza indirilmesi için gerekli tedbirler hakkında bilgi sunmak ve hastanızın riskler hakkında yeterli bilgi seviyesine sahip olmasını sağlamaktır.

Bu kılavuz gebelikte valproata maruz kalan çocuklarda **konjenital malformasyonlar** ve **nörogelişimsel bozukluk** riskleri hakkında güncel bilgiler sunmaktadır.

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

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

Valproat ile tedavi gören doğurganlık çağındaki kızlar ve kadınlar için özel olarak oluşturulmuş valproat eğitim araçları aşağıda belirtilenleri kapsar:

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

Bu kitapçığı Hasta Kılavuzu ile birlikte kullanın.

Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını valproat ile tedavi gören tüm kadın hastalarınıza - çocuk doğurma potansiyeli olan kızlara ve kadınlara (veya reşit olmayan ya da bilgilendirilmiş kararlar alma kapasitesi olmayan kişilerin ebeveynlerine/yasal vasilerine veya bakıcılarına) vermeniz gerekir.

Yıllık Risk Onam Formu'nu kullanmanız ve söz konusu kullanımı valproat ile tedaviye başlarken, valproat tedavisinin uzman tarafından yıllık değerlendirilmesi sırasında ve tedavi sırasında ortaya çıkabilecek bir gebelik durumunda düzgün bir şekilde belgelendirmeniz gerekir.

Kadın hastalarınıza her valproat verilisinde, hastanızın **Hasta Kartı**'nın içeriğini anladığından emin olun.

Reşit olmayan veya bilgilendirilmiş karar alma kapasitesine sahip olmayan hastalar için, etkili kontrasepsiyon yöntemleri ve gebelikte valproat kullanımına ilişkin bilgi ve tavsiyeleri ebeveynlerine/yasal vasilerine/bakıcılarına verin ve içeriği açık bir şekilde anladıklarından emin olun.

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

ÖZET BİLGİ

Valproat, gebelikte kullanılması durumunda aşağıda belirtilen olaylarla ilişkilendirilen valproik asit içermektedir:

- o Konjenital malformasyonlar riskinde artış
- o Gelişimsel bozukluklar riskinde artış

UZMANLAR VE PRATİSYEN HEKİMLER:

Kız çocuklarında valproat tedavisi sadece diğer tedaviler etkisiz ise veya tolere edilemiyorsa başlatılmalıdır. Valproat ile tedaviye başlanmadan önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır. Gebelik sırasında istenmeyen bir 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, adölesanları veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınları valproat ile tedavi etmeye 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. Gebelikte valproat kullanımı ile oluşabilecek riskleri hastanıza açıklayın,
3. Hastanıza valproat ile tedavi süresi boyunca kesintisiz bir şekilde etkili kontrasepsiyon kullanımının zorunlu olduğunu 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 gebelikte valproat kullanımı ile ilgili riskleri her muayenede hatırlatın,
3. Hastanıza her muayenede valproat ile tedavi süresi boyunca kesintisiz bir şekilde etkili kontrasepsiyon kullanımının zorunlu olduğunu hatırlatın,
4. Hastanıza gebe olabileceğini düşünmesi veya gebe kalması halinde derhal sizinle iletişime geçmesini hatırlatın.

Çocuk doğurma potansiyeli olan, gebelik planlayan kadınlar

1. Hastanıza gebelikte kullanıldığında valproat ile ilgili riskleri hatırlatın,
2. Hastanız için uygunsa valproat tedavisini sonlandırın ve başka bir alternatif tedaviye geçin (bkz. Bu kılavuzda 5. bölüm),
3. Hastanıza başka tedaviye geçişin zaman aldığını hatırlatın,
4. Hastanıza kontrasepsiyonun ancak valproat tamamen kesildikten sonra bırakılması gerektiğini hatırlatın.

Planlanmamış gebelik yaşayan kadınlar

1. Hastanız ile acil bir görüşme ayarlayın,
2. Hastanızın randevu tarihine kadar neden tedavisine devam etmesi gerektiğini açıklayın,
3. Hastanız ve eşinin valproat ile ilişkili riskleri anladığından emin olun ve kendilerini ek konsültasyon için bir uzmana sevk edin,
4. Hastanız için uygunsa valproat tedavisini sonlandırın ve başka bir alternatif tedaviye geçin (bkz. Bu kılavuzda 5. bölüm).

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLARI

1. Kontrasepsiyon yöntemleri ve gebelik planlaması hakkında bilgi sağlayın,
2. Gebelikte valproat kullanımının riskleri hakkında bilgi sağlayın,
3. Bir hasta gebelik için başvurduğunda hastayı ve eşini maruz kalan gebelik hakkında değerlendirme ve danışma için konusunda deneyimli bir uzmana sevk edin.

* 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 içermektedir. Mevcut veriler in utero 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, gebelikte valproat ile monoterapiye maruz kalan epileptik kadınların çocuklarının %10,73 (%95 güven aralığı: %8,16-13,29)¹ ila %10,93'ünün (%95 güven aralığı: %8,91- 13,13)² konjenital malformasyonlar yaşadığını göstermiştir. Bu, riskin yaklaşık %2-3 olduğu genel popülasyon için olan önemli malformasyonlar riskinden daha büyük bir riski temsil etmektedir.¹ Mevcut veriler riskin doza bağlı olduğunu göstermektedir. En yüksek dozlarda (günde 1 gr'dan fazla) risk de en yüksektir. Mevcut verilere dayanılarak, altında riskin mevcut olmadığı bir eşik dozu belirlenmemektedir.

En yaygın malformasyon tipleri arasında nöral tüp defektleri, fasiyal dismorfizm, yarık dudak ve damak, kraniyostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler, uzuv defektleri (bilateral radial aplazi) ve çeşitli vücut sistemlerini içeren çoklu anomaliler yer almaktadır. In utero valproata maruziyet ayrıca geri döndürülemez, unilateral veya bilateral işitme bozukluğu veya sağırılığa da yol açabilir.³

2. GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

In utero valproata maruziyet, maruz kalan çocukların zihinsel ve fiziksel gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Risk doza bağlı görünmekle birlikte, mevcut verilere dayanılarak, altında kalındığında riskin mevcut olmadığı bir eşik dozu belirlenmemektedir. Bu etkilere yönelik olarak riskin kesin gestasyonel dönemi belirsizdir ve gebelik sırasında maruziyetin ne zaman ortaya çıktığından bağımsız olarak bir risk olasılığı dışlanamaz.

Okul öncesi çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalar⁴⁻⁷ in utero valproat maruziyeti öyküsü olan çocukların %30-40'a varan bir kısmının erken gelişim dönemlerinde geç konuşma ve yürüme, daha düşük zihinsel yetiler, zayıf dil becerileri (konuşma ve anlama) ve hafıza problemleri gibi gecikmeler yaşadıklarını göstermektedir.

In utero valproat maruziyeti öyküsü olan okul çağındaki çocuklarda (6 yaş) ölçülen zeka katsayısı (IQ) diğer antiepileptik ilaçlara maruz kalmış olan çocuklardan ortalama 7-10 puan daha düşük çıkmıştır⁸. Karışıklığa neden olan faktörlerin rolü göz ardı edilememekle birlikte, valproata maruz kalan çocuklarda zihinsel bozukluk riskinin maternal IQ'dan bağımsız olabileceğine dair kanıt mevcuttur.

Uzun vadeli sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır.

Popülasyon bazlı bir çalışmadan elde edilen veriler in utero valproat maruziyeti öyküsü olan çocuklarda otistik spektrum bozukluğu (yaklaşık 3 katı) ve çocukluk otizmi (yaklaşık 5 katı) riskinin, çalışmadaki valproata maruz kalmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında, arttığını göstermektedir.⁹ Başka bir popülasyon bazlı çalışmadan elde edilen veriler in utero valproat maruziyeti öyküsü olan çocukların, çalışmadaki valproata maruz kalmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD)⁹ semptomları geliştirme riskinin arttığını (yaklaşık 1,5 katı) göstermektedir.¹⁰

2. FARKLI SAĞLIK MESLEĞİ MENSUPLARININ* ROLÜ

UZMAN:

- Tanı
- Negatif gebelik testi (yani plazma gebelik testi) sonucunun ardından tedavinin başlatılması
- Gebelikte valproat kullanıldığında konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluklar riskinin açıklanması ve hastanın anladığından emin olunması
- Hasta Kılavuzu'nun sunulması
- Etkili kontrasepsiyon ve gebeliğin önlenmesine ilişkin bilgi sunulması
- Tedavinin yılda bir kez ve gerekçeli değerlendirilmesi
- Başka tedaviye geçiş ve tedavinin kesilmesi
- Hasta ile Yıllık Risk Kabul Formu'nun aşağıdaki aşamalarda doldurulup imzalanması:
 - o tedavinin başlangıcında,
 - o her yıllık muayenede,
 - o hasta planlanmış veya planlanmamış gebelik için başvurduğunda
- Maruz kalan gebelik durumunda, hastanın maruz kalan gebeliğe ilişkin değerlendirme ve danışma için konusunda deneyimli bir uzmana sevk edilmesi

PRATİSYEN HEKİM:

- Epilepsi veya bipolar bozukluk tanısını teyit etmek ve tedaviyi başlatmak için hastanın ilgili uzmana sevk edilmesi
- Tedaviye uygun şekilde devam edilmesinin sağlanması
- Hastanın uzmana yılda bir kez görünmesi gerektiğinin hatırlatılması
- Gebelikte valproat kullanımının riskleri hakkında eksiksiz bilgi sunulması ve hastanın anladığından emin olunması
- Etkili kontrasepsiyon ve gebeliğin önlenmesine ilişkin bilgi sunulması
- Hastanın gebelik için başvurması durumunda uzmanına sevk edilmesi
- Başka tedaviye geçiş ve tedavinin kesilmesi için veya durumunun kötüleşmesi halinde hastanın uzmanına sevk edilmesi
- Hasta Kılavuzu'nun sunulması

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANI

- Etkili kontrasepsiyon ve gebeliğin önlenmesine ilişkin bilgi sunulması
- Gebelikte valproat kullanımının riskleri hakkında eksiksiz bilgi sunulması ve
- hastanın anladığından emin olunması
- Hastanın gebelik için başvurması durumunda, hastanın maruz kalan gebeliğe ilişkin değerlendirme ve danışma için konusunda deneyimli bir uzmana sevk edilmesi

*ayrıca bu Kılavuzun 4. bölümündeki tavsiyelere bakın.

3. VALPROAT REÇETE ETME KOŞULLARI: GEBELİK ÖNLEME PROGRAMI

Valproat, epilepsi ve bipolar bozukluk için etkili bir tedavidir.

Kız çocuklarında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat epilepsi ve bipolar bozukluk yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından başlatılıp denetlenmelidir.

Valproat kız çocuklarında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda diğer tedaviler etkisiz kalmadığı veya tolere edildiği müddetçe kullanılmamalıdır.

Valproat **kız çocuklarında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda** sadece (aşağıda özetlenmiş olan) Valproat Gebelik Önleme Programı şartları sağlanıyorsa başlatılmalıdır.

Gebelik Önleme Programı Şartları

İlacı reçete eden hekimin şunlardan emin olması gerekir:

- Her bir vakada, hastanın bağlılığının garanti edilmesi, terapötik seçeneklerin görüşülmesi ve riskleri en aza indirmek için gerekli tedbirleri anlamasını sağlamak üzere hasta görüşmeye dahil edilerek, münferit koşullar değerlendirilmelidir.
- Tüm kadın hastalar için gebelik potansiyeli değerlendirilmelidir.
- Hastanın in utero valprota maruz kalan çocuklarda konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskleri ve bu risklerin büyüklüğünü anlamış ve kabul etmiş olduğundan;
- Hastanın tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında gerektiğinde gebelik testinden geçmesi gerektiğini anladığından;
- Hastanın kontrasepsiyon hakkında bilgilendirildiğinden ve hastanın valproat ile tüm tedavi boyunca kesintisiz olarak etkili kontrasepsiyon* kullanımı gereksinimine uyma kapasitesine sahip olduğundan;
- Hastanın, epilepsi ve bipolar bozuklukların yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından tedavinin (en az yılda bir kez olmak üzere) düzenli olarak gözden geçirilmesi gereksinimini anladığından;
- Hastanın, vaktinde görüşebilmeyi, gebe kalmadan ve kontrasepsiyon sonlandırılmadan önce alternatif tedavi seçeneklerine geçebilmeyi sağlamak üzere gebeliği planlar planlamaz hekimine danışması gerektiğini anladığından;
- Hastanın gebelik durumunda acilen hekimine başvurması gerektiğini anladığından;
- Hastaya Hasta Kılavuzu'nun verildiğinden;
- Hastanın valproat kullanımı ile ilişkili tehlikeleri ve gerekli tedbirleri anladığının kabul ettiğinden (Yıllık Risk Kabul Formu) emin olunmalıdır.

Bu şartlar aynı zamanda, reçete eden hekim gebelik riski olmadığına dair ikna edici sebepler olduğunu düşünmediği müddetçe, halihazırda cinsel olarak aktif olmayan kadınlar için de geçerlidir.

* En az bir etkili kontrasepsiyon yöntemi (tercihen rahim içi araç veya implant gibi kullanıcıdan bağımsız bir yöntem) veya bariyer yöntemi dahil olmak üzere iki tamamlayıcı kontrasepsiyon şekli kullanılmalıdır. Her bir vakada kontrasepsiyon yöntemi seçilirken, hastanın seçilen tedbirlere bağlılığı ve uyumunun garanti edilmesi için hasta görüşmeye dahil edilerek, münferit koşullar değerlendirilmelidir. Hasta, amenoreisi olsa bile tüm etkili kontrasepsiyon tavsiyelerine uymalıdır.

4. KADIN HASTALARIN VALPROAT İLE TEDAVİSİ

A. KADIN HASTA - İLK REÇETE

Tıbbi değerlendirmenin ardından hastanıza ilk kez valproat yazmayı düşünüyorsanız, 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. Hastanıza veya hastanızın ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına şunları açıklayın ve anladıklarından emin olun:

- İlk kez reçete etmeden önce ve sonrasında gerektiğinde, negatif bir gebelik testi sonucu (yani plazma gebelik testi) vasıtasıyla gebelik dışlanmalıdır
- Altta yatan durum ile ilişkin gebelik riskleri
- Gebelikte kullanılması halinde valproat ile bağlantılı özel riskler
- Planlanmamış bir gebeliğin önüne geçmek üzere valproat ile tüm tedavi süresince kesintisiz bir şekilde etkili bir kontrasepsiyona uyma gereksinimi
- Hastanın tedavisinin bir uzman tarafından (en az yılda bir kez olmak üzere) düzenli olarak gözden geçirilmesi gereksinimi
- Gebelik durumunda acilen hekimine başvurması gereksinimi

3. Valproatın kız çocuklarına reçete edilmesi durumunda tavsiyeler:

- Kontrasepsiyon ve gebeliğin önlenmesine ilişkin tavsiyeleri vermek için en uygun zamanı değerlendirin. (Hastanızı gerektiğinde konsültasyon için bir uzmana sevk edin.)
- Konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar riskini ebeveynlere/yasal vasiye/bakıcıya (ve yaşına bağlı olarak çocuğa) açıklayın.
- Ebeveynlere/yasal vasiye/bakıcıya (ve yaşına bağlı olarak çocuğa) valproat ile tedavi edilen çocuk ilk kez adet görür görmez bir uzmanla iletişime geçilmesinin önemini açıklayın.
- Valproat tedavisi gereksinimi en az yılda bir kez yeniden değerlendirin ve menarş yaşayan kız çocuklarında alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirin.
- Kız çocuklarını, yetişkinliğe ulaşmadan önce alternatif tedaviye geçirmek için tüm seçenekleri değerlendirin.

İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

4. İlacı reçete eden hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

Son olarak

5. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri/yasal vasisi/bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formu'nu doldurun ve imzalayın:
 - o Bu formun amacı, gebelikte valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anlamış olduğundan emin olmaktır.
 - o İmzalı Yıllık Risk Kabul Formu'nun bir kopyasını (mümkünse elektronik bir kopyayı) hastanın tıbbi kayıtlarında muhafaza edin ve bir kopyasını da hastaya veya ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına verin.

6. Hastanız gebe kalmayı planlıyorsa veya gebe kalması mümkünse tedavi gereksinimi incelemesini 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. Hastaya şunları açıklayın ve anladığından emin olun:

- Altta yatan durum ile ilişkili gebelik riskleri
- Gebelikte kullanılması halinde valproat ile bağlantılı riskleri
- Planlanmamış bir gebeliğin önüne geçmek üzere valproat ile tüm tedavi süresince kesintisiz bir şekilde etkili bir kontrasepsiyon yöntemine uyma gereksinimi. Ayrıca gerektiğinde bir gebelik testini (plazma gebelik testi) değerlendirin.
- Gebelik durumunda acilen hekimine başvurması gereksinimini
- Tedavinin (en az yılda bir kez olmak üzere) düzenli olarak gözden geçirilmesi gereksinimini

3. Kontrasepsiyon yöntemlerini görüşün ve gerekirse gebelik öncesi konsültasyona yönlendirin.

İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

4. İlacı reçete eden hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

Son olarak

5. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri/yasal vasisi/bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formu'nu doldurun ve imzalayın:
 - o Bu formun amacı, gebelikte valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anlamış olduğundan emin olmaktır.
 - o İmzalı Yıllık Risk Kabul Formu'nun bir kopyasını (mümkünse elektronik bir kopyayı) hastanın tıbbi kayıtlarında muhafaza edin ve bir kopyasını da hastaya veya ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına verin.

6. Hastanız gebe kalmayı planlıyorsa veya gebe kalması mümkünse tedavi gereksinimi incelemesini 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

- Hastanıza, gebelikte valproat kullanıldığında bunun ciddi olarak sakat bırakıcı olabileceğini bildirin.
- Gebelik öncesinde folat takviyesi tüm gebeliklerde ortaya çıkması mümkün nöral tüp defektleri riskini azaltabilir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar valproat maruziyetinden kaynaklanan doğum kusurlarını veya malformasyonları önlediğini ortaya koymamaktadır.¹¹
- Ayrıca hastanıza tedavi edilmeyen nöbetlerin ve bipolar bozukluğun riskleri hakkında da bilgilendirin.

2. Uygunsa valproat kullanımını sonlandırın ve başka bir terapötik alternatife geçin:

- Başka tedaviye geçiş veya valproatın kesilmesine ilişkin olarak bu kılavuzdaki bölüm 5'i okuyun.
- Hastanıza geçiş sağlanana kadar kontrasepsiyonu kesmemesini söyleyin.
- Pratisyen Hekimler hastalarını başka tedaviye geçiş veya valproatın kesilmesi için uzmana yönlendirmesi gerekir.

3. Hastanızı gebelik öncesi konsültasyon için bir uzmana sevk edin.

4. Hastanıza gebe olduğundan şüphelenmesi veya gebe olduğunun teyit edilmesi durumunda derhal aile hekimine veya uzmanına başvurması talimatını verin.

- Bu, uygun gebelik takibinin başlatılması için gereklidir.
- Buna, olası nöral tüp defektlerinin ve diğer malformasyonların ortaya çıkmasını tespit etmek üzere prenatal takibi de içerir.
- Hastanın gebelik için başvurması durumunda, hastanın maruz kalan gebeliğe ilişkin değerlendirme ve danışma için konusunda deneyimli bir uzmana sevk edin.

İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

5. İlacı reçete eden hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/yasal vasisine/ bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun bir kopyasını verin.

Son olarak

5. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri/yasal vasisi/bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formu'nu doldurun ve imzalayın:
 - o Bu formun amacı, gebelikte valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anlamış olduğundan emin olmaktır.
 - o İmzalı Yıllık Risk Kabul Formu'nun bir kopyasını (mümkünse elektronik bir kopyayı) hastanın tıbbi kayıtlarında muhafaza edin ve bir kopyasını da hastaya veya ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına verin.

İlk olarak

1. **Hastanız ile tedaviyi yeniden değerlendirmek için mümkün olan en kısa süre içinde acil bir konsültasyon ayarlayın,**
2. **Siz onu görene kadar neden tedavisine devam etmesi gerektiğini kendisine açıklayın,**
 - Duruma dair değerlendirmeniz esasında başka bir tavsiye vermeniz mümkün olmadıkça.
3. **Uygunsa valproat kullanımını sonlandırın ve başka bir terapötik alternatifine geçin**
 - Başka tedaviye geçiş veya valproatın kesilmesine ilişkin olarak bu kılavuzdaki bölüm 5'i okuyun

4.Hastanızın:

- Gebelikte valproat kullanımı ile ilgili riskleri tam olarak anladığından emin olun ve,
- Ek konsültasyonu değerlendirin.

5.Uzman prenatal takibi başlatın

- Bu, uygun gebelik takibini başlatmak için gereklidir
- Buna, olası nöral tüp defektlerinin ve diğer malformasyonların ortaya çıkmasını tespit etmek üzere prenatal takibi de içerir.
- Bir hasta gebelik için başvurduğunda hastayı ve eşini maruz kalan gebelik hakkında değerlendirme danışma için konusunda deneyimli bir uzmana sevk edin.

6.Pratisyen hekimler hastalarını başka tedaviye geçiş ve valproatın sonlandırılması için bir uzmana yönlendirmesi gerekir.

İkinci olarak hastanıza ek bilgiler vermeniz gerekir:

6. İlacı reçete eden hekimler:

- Hastanıza veya ebeveynlerine/ yasal vasisine / bakıcısına Hasta Kılavuzu'nun kopyasını verin.

Son olarak

7. Uzman hekim için:

- Hastanız veya ebeveynleri/yasal vasisi/bakıcısı ile birlikte Yıllık Risk Onam Formu'nu doldurun ve imzalayın:
 - o Bu formun amacı, gebelikte valproat kullanımı ile ilişkili riskler ve tavsiyeler hakkında hastayı bilgilendirmek ve hastanın bunları tamamen anlamış olduğundan emin olmaktır.
 - o İmzalı Yıllık Risk Kabul Formu'nun bir kopyasını (mümkünse elektronik bir kopyayı) hastanın tıbbi kayıtlarında muhafaza edin ve bir kopyasını da hastaya veya ebeveynlerine/yasal vasisine/bakıcısına verin.

5. BAŞKA BİR TEDAVİYE GEÇİŞ VEYA VALPROATIN KESİLMESİ

Bipolar bozukluğu olan hastalar

Valproat gebelikte kontrendikedir.

Valproat, Gebelik Önleme Programı'nın şartları yerine getirilmediği müddetçe (bkz. Bu kılavuzda bölüm 3) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Bir kadının gebe kalmayı planlıyor olması halinde, reçetelendiren hekimin hastayı başka bir tedaviye geçirmesi gerekir. Geçiş, gebe kalmadan ve kontrasepsiyon sonlandırılmadan önce gerçekleştirilmiş olmalıdır.

Bir kadının gebe kalması halinde, valproat ile tedavi sonlandırılmalı ve başka bir tedaviye geçilmelidir.

Bipolar bozukluk hastaları için genel hususlar:

"Duygudurum dengeleyiciler kesilecekse, nüks riskini arttıracığından, dozun yavaş yavaş azaltılması tavsiye edilir."¹²

"Bu nedenle, erken nüksü azaltmak için valproat birkaç hafta içinde aşamalı olarak kesilmelidir. Valproat kullanan gebe bir kadında akut manik episod durumunda bir yandan alternatif tedavi yüklenerek daha hızlı bir çapraz geçiş tavsiye edilir."¹³

Epilepsi hastaları

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

Valproat, Gebelik Önleme Programı'nın 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 kontrasepsiyon 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.

Epilepsi hastaları için genel hususlar:

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği 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 durumunda olası gerekli 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, aşamalı uygulanmaya başlanır. Yeni tedavinin potansiyel etkili bir dozuna ulaşmak 6 hafta kadar sürebilir; ardından aşamalı olarak valproatı kesmek denenebilir."

Valproatın gebelikte bilinen risklerine rağmen ve alternatif tedavi dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra, istisnai durumlarda gebe bir kadının (veya gebe kalmayı planlayan bir kadının) epilepsi için valproat kullanması zorunlu ise:

- Herhangi bir risk taşımadığı değerlendirilen hiçbir doz eşiği yoktur. Bununla birlikte, doğum kusurları ve gelişim bozuklukları riski yüksek dozlarda daha fazladır.
- En düşük etkili dozu kullanın ve günlük valproat dozunu gün boyunca alınan birden fazla kk doza bln.
- Yüksek pik plazma konsantrasyonlarından kaçınmak üzere, uzatılmış salımlı formülasyonunun kullanımı diğer tedavi formülasyonlarına tercih edilebilir.
- Gebelikte valproat kullanan tüm hastaları ve partnerlerini söz konusu gebelik hakkında değerlendirme ve danışma için konusunda deneyimli bir uzmana sevk edin.

MAT-TR-2100378

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. Mad. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, ve ark. 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 Ekim;113: 192-7.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L ve ark. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 Ekim; 51(10):2058-65.
5. Cummings ve ark. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
6. Meador K ve ark. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V ve ark. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. 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 Çalışma Grubu. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mart; 12(3):244-52
9. Christensen J ve ark. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
10. 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
11. 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 Ağ;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, ve ark. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Cilt 49(12) 1-185.
13. Valproat'a ilişkin SAG Psikiyatri toplantısı tutanakları ve yanıtlar - EMA/679681/2017