



## Tibb işçisini məlumatlandırma məktubu

03 oktyabr 2019-cu il

**Mövzu: Valproat tərkibli dərman vasitələrinin (bundan sonra – valproat) istifadəsi ilə bağlı yeni mühüm məhdudiyyətlər, hamiləlik dövründə valproatın təsirinin qarşısının alınması ilə bağlı yeni mühüm əks-göstərişlər, gücləndirilmiş xəbərdarlıqlar və tədbirlər haqqında məlumat. Hamiləliyin qarşısının alınması üzrə proqram.**

Hörmətli tibb işçisi,

Bu məktubun məqsədi Sizi, valproat tərkibli dərman vasitələrinin istifadəsi ilə bağlı yeni mühüm məhdudiyyətlər, hamiləlik dövründə valproatın təsirinin qarşısının alınması ilə bağlı yeni mühüm əks-göstərişlər, gücləndirilmiş xəbərdarlıqlar və tədbirlər haqqında məlumatlandırmaqdır.

Bu məktub, "Sanofi-Aventis Qrup" şirkətinin verdiyi məlumatlara əsasən Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Analitik Ekspertiza Mərkəzinin Farmakonəzarət sektoru ilə razılaşdırılaraq hazırlanmışdır. Məktuba [www.pharma.az](http://www.pharma.az) internet saytından da baxa bilərsiniz.

### Xülasə

- Valproat qız uşaqlarına və reproduktiv potensiala malik qadınlara digər müalicələr səmərəsiz olmayana və ya onlara davam gətirilməyəne kimi təyin edilməməlidir.
- Valproatın təsirinə ana bətnində məruz qalmış uşaqlar ciddi inkişaf pozğunluqları (halların 30-40%-ə qədərində) və anadangəlmə qüsurların (halların təxminən 10%-də) yüksək riskinə malikdir.
- Valproatın hamiləlik dövründə və reproduktiv potensiala malik qadınlarda istifadəsinə yeni əks-göstərişlər tətbiq olunur:
  - o Epilepsiyada
    - Digər uyğun alternativ müalicə mövcuddursa, valproatın hamiləlik dövründə istifadə edilməsi əks-göstərişdir
    - Hamiləliyin qarşısının alınması proqramının (aşağıda göstərilib) şərtləri tam şəkildə yerinə yetirilməyəne qədər valproatın reproduktiv potensiala malik qadınlarda istifadə edilməsi əks-göstərişdir

o Bipolyar pozuntuda

- Valproatdan hamiləlik dövründə istifadə edilməsi əks-göstərişdir.
- Hamiləliyin qarşısının alınması proqramının (aşağıda göstərilib) şərtləri tam şəkildə yerinə yetirilməyə qədər valproatın reproduktiv potensiala malik qadınlarda istifadə edilməsi əks-göstərişdir
- Reproduktiv potensiala malik olan və müalicə məqsədilə valproatdan istifadə edən qadınlarda hamiləliyin qarşısının alınması proqramının (aşağıda göstərilib) şərtlərinin tam şəkildə yerinə yetirilməsi haqqında qərar vermək üçün yenidən qiymətləndirmə aparılmalıdır.

### **Hamiləlikdən Qorunma Proqramının əsas elementləri:**

Təyinat yazan həkim aşağıdakı şərtlərin təmin edildiyindən əmin olmalıdır:

- Hər bir hal ilə bağlı fərdi şərtlər ayrı-ayrılıqda dəyərləndirilməli, pasiyentlə bu barədə müzakirələr aparılmalı, onun müalicəsi zamanət altına alınmalı, xəstəliyin terapiyası ilə bağlı müalicə üsulları dəyərləndirilməli və risklərin mümkün qədər azaldılması məqsədilə lazımi tədbirlərin görülməsinin nə üçün vacib olduğunu pasiyentin başa düşməsi təmin edilməlidir.
- Bütün qadın pasiyentlərdə hamiləlik potensialı qiymətləndirilməlidir.
- Ana bətnində valproatın təsirinə məruz qalan uşaqlarda anadangəlmə qüsurlar və nevroloji pozuntular yarana biləcəyini, habelə bu pozuntuların rast gəlmə tezliyinin yüksək olduğunu pasiyentin başa düşməsi və bu barədə məlumatlı olması təmin edilməlidir.
- Hamiləlik ehtimalı olan pasiyentin müalicəyə başlamazdan əvvəl və lazım gəldiyi təqdirdə müalicə müddətində hamiləlik testindən keçməsinin vacibliyini başa düşməsi təmin edilməlidir.
- Pasiyentə kontrasepsiya (hamiləlikdən qorunma) ilə bağlı məsləhət və tövsiyələr verilməli və pasiyent valproatla müalicə olunduğu bütün terapiya müddəti ərzində fasiləsiz olaraq effektiv şəkildə hamiləlikdən qorunma vasitələrindən istifadə etməlidir.
- Pasiyent, epilepsiya və ya bipolyar pozuntunun müalicə edilməsi sahəsində ixtisaslaşmış mütəxəssis tərəfindən mütəmadi qaydada (ən azı ildə bir dəfə) müalicənin yenidən dəyərləndirilməsinin vacibliyini başa düşməlidir.
- Pasiyent qadın hamilə qalmağı planlaşdırırsa, mümkün olduğu qədər ən qısa vaxt ərzində, hamilə qalmazdan və kontrasepsiya vasitələrindən istifadəni dayandırmazdan əvvəl, gecikmədən həkimi ilə bu barədə danışmağın və alternativ müalicə üsullarına keçmək üçün həkimindən məsləhət almağın vacibliyini başa düşməlidir.
- Pasiyent hamilədirsə, təcili surətdə bu barədə öz həkiminə məlumat verməli və onun məsləhətlərini almalıdır.
- Pasiyentə Pasiyentin Məlumat Kitabçası verilməlidir.
- Pasiyent valproatdan istifadə ilə bağlı riskləri və bunun üçün görülməli olan lazımi tədbirləri başa düşdüyünü qəbul etməlidir (Risk barədə İllik Məlumatlandırma Forması).

Təyinatı yazan həkim, hamiləlik riskini sübuta yetirən əsaslı dəlillər olduğunu düşünürsə, bu şərtlər hal-hazırda cinsi baxımdan fəal olmayan qadınlara da şamil edilməlidir.

Aşağıda qeyd olunan mövzularla bağlı daha ətraflı təlimatlar bu məktuba edilən Əlavədə öz əksini tapmışdır:

- Qız uşaqlarında valproatdan istifadə,
- Valproatla müalicəyə başlamazdan əvvəl hamiləlik ehtimalının olmamasına əminlik,
- Effektiv kontrasepsiya vasitələrindən istifadə edilməsi,
- Təcrübəli mütəxəssis tərəfindən müalicə metodunun illik dəyərləndirilməsi
- Risklə bağlı İllik Məlumatlandırma Formasından istifadə edilməsi (müalicənin əvvəlində və müalicə müddətində qiymətləndirmə, ən azı ildə bir dəfə olmaqla),
- Hamiləliyin planlaşdırılması və hamiləlik dövründə valproatla müalicə ilə bağlı görülməli olan tədbirlər
- Pasiyent kartının verilməsi və s. ilə bağlı həkim tərəfindən həyata keçirilməli olan xüsusi tədbirlər

Tərkibində valproat olan bütün müvafiq dərman vasitələrinin istifadə təlimatları və dərman vasitələrinin qısa xarakteristikaları yenilənəcəkdir.

### **Tədris materialları**

Tibb işçilərinə və pasiyentlərə hamiləlik dövründə valproatın təsirinə məruz qalmaqdan çəkinmək üçün yardım etmək məqsədilə, tibb işçiləri və pasiyentləri/baxıcıları valproatın yaratdığı risklər və istifadə şərtləri haqqında məlumatlandırmaq üçün Pasiyent Kartı (dərman qutusunda kənar qablaşdırmada), Pasiyentin Məlumat Kitabçası, Risklə bağlı İllik Məlumatlandırma Forması və təyinat yazan həkimlər üçün nəzərdə tutulmuş, valproatdan istifadə edən və reproduktiv potensialı olan qadın pasiyentlərin müalicəsi ilə bağlı Məlumat Kitabçası təqdim ediləcək.

Valproatdan istifadə edən və reproduktiv potensialı olan bütün qadınlara Pasiyentin Məlumat Kitabçası və Pasiyent Kartı verilməlidir. Müalicənin əvvəlində və müalicə müddətində tibb işçiləri tərəfindən həyata keçirilən valproatla müalicənin illik qiymətləndirilməsi zamanı Risklə bağlı İllik Məlumatlandırma Formasından istifadə edilməlidir.

### **Ətraflı məlumat**

2014-cü ildə, ana bətnində valproatın təsirinə məruz qalan uşaqlarda müşahidə edilə biləcək anadangəlmə qüsurlara və inkişaf pozuntularına dair riskləri azaltmaq məqsədilə qız uşaqlarında və qadınlarda valproat preparatlarının istifadəsi ilə bağlı bildirişlər və məhdudiyyətlər artırılmışdır. Avropa Dərman Agentliyinin (EMA) Farmakonezarət üzrə risklərin qiymətləndirilməsi komitəsi (PRAC) həyata keçirilən qabaqlayıcı tədbirlərin məlumatlılığın artırılması və hamiləlik müddətində valproatdan istifadənin müvafiq şəkildə azaldılması məsələsində kifayət qədər səmərəli olmadığını düşünərək, bu tədbirlərin təsirini yenidən qiymətləndirmişdir. PRAC, bu narahatlıqları haqlı hesab edərək, yeni qabaqlayıcı tədbirlər müəyyən etmişdir.

### *Anormal hamil elik n etic eleri ilə baęlı risk*

Valproat t k və ya digər dərman vasitələri ilə birlikdə qəbul edildikdə anormal hamil elik n etic elerinin dozadan asılı riski ilə müşayiət olunur. Məlumatlar göstərir ki, valproat digər dərmanlar ilə birlikdə epilepsiyanın müalicəsi  c n qəbul edildikdə anormal hamil elik n etic eleri riski, valproatın t k qəbulu ilə müqayisədə daha yüksəkdir.

- Anadangəlmə qüsurlar riski təxminən 10% təşkil edir, eyni zamanda valproatın təsirinə ana bətnində məruz qalmıř məktəbəqədər yařda olan uřaqlarda aparılan t dqiqlar göstərir ki, uřaqların 30-40%-  qədəri erkən inkiřaf dövrlərində daha gec danıřmaq və ya gəzmək kimi ləngimələr ilə qarřılařırlar, ařaęı intellektual bacarıqlar, zəif dil bacarıqları v  yaddař problemlərinə malikdirlər.<sup>1,2,3,4,5</sup>
- Valproatın təsirinə bətndaxili məruz qalma tarix sin  malik 6 yařlı uřaqlarda  i  l n intellekt səviyyəsi (IQ) digər antiepileptik vasitələrin təsirinə məruz qalmıř uřaqlar ilə müqayisədə orta hesabla 7-10 bal ařaęı olmuřdur<sup>6</sup>.
- Mövcud məlumatlar göstərir ki, valproatın təsirinə ana bətnində məruz qalmıř uřaqlar ümumi t dqiqlat populyasiyası ilə müqayisədə autistik spektr pozuntusu (təxminən  c qat) v  uřaqlıq autizminin (təxminən beřqat) yüksək riskinə malikdir.<sup>7</sup>
- Məhdud məlumatlar göstərir ki, valproatın təsirinə ana bətnində məruz qalmıř uřaqlarda diqqət  atıřmazlıęı/hiperaktivlik sindromu (D HS)  lam tl rinin inkiřaf etməsi daha çox ehtimal edilə bilər.<sup>8</sup>

## ƏLAVƏ

### Hamiləliyin qarşısının alınması proqramı ilə bağlı əlavə məlumat

Aşağıda qeyd olunan məlumatlar yuxarıda göstərilən məktubda əksini tapan hamiləliyin qarşısının alınması proqramının şərtləri ilə əlaqəli şəkildə tam olaraq qiymətləndirilməlidir.

#### Qız uşaqları

- Valproat, digər uyğun müalicə variantı olduğu təqdirdə qız uşaqlarının və reproduktiv potensialı olan qadınların istifadəsi üçün təyin edilməməlidir.
- Təyinat yazan həkim, valproatla müalicə alan qız uşağının valideynlərinin/qanuni himayədarının/baxıcısının pasiyent ilk dəfə menstruasiya keçirdiyi zaman mütəxəssis həkimdən məsləhət almağın vacibliyini başa düşdüyünə əmin olmalıdır.
- Təyinat yazan həkim, menstruasiya keçirən qız uşaqlarının valideynlərinin/qanuni himayədarlarının/baxıcısının ana bətnində valproatın təsirinə məruz qalan uşaqlarda müşahidə edilə biləcək anadangəlmə qüsurların və nevroloji inkişaf pozuntularının riskləri ilə yanaşı, bu risklərin miqyası ilə bağlı ətraflı məlumata malik olduqlarına əmin olmalıdır.
- Menstruasiya keçirən pasiyentlərdə təyinat yazan həkim valproatdan istifadə edilməsinə olan ehtiyacı hər il yenidən qiymətləndirməli və alternativ müalicə variantlarını nəzərdən keçirməlidir. Valproatın uyğun gələn yeganə müalicə variantı olması halında, təsirli kontraseptiv vasitələrdən istifadə və hamiləliyin qarşısının alınması proqramının bütün digər şərtləri müzakirə edilməlidir. Qız uşaqları yetkinlik yaşına çatana qədər alternativ müalicəyə keçilməsi üçün müalicə həkimi tərəfindən lazımi addımlar atılmalıdır.

#### Hamiləlik testi

Valproatla müalicəyə başlamazdan əvvəl hamiləlik ehtimalı inkar edilməlidir. Hamiləlik dövründə dərmandan arzuolunmaz istifadənin qarşısını almaq məqsədilə, reproduktiv potensialı olan qadınlarda mənfi hamiləlik testinin (yəni plazma hamiləlik testinin) nəticəsi tibb işçisi tərəfindən təsdiq edilməyənə qədər valproatla müalicəyə başlanmamalıdır.

#### Hamiləlikdən qorunma

Valproat təyin edilmiş reproduktiv potensiala malik qadınlar valproatla müalicənin bütün müddəti ərzində fasiləsiz olaraq effektiv hamiləlikdən qorunma üsulundan istifadə etməlidirlər. Belə pasiyentlərə hamiləliyin qarşısının alınması ilə bağlı əhatəli məlumat verilməlidir və əgər onlar kontrasepsiya üçün effektiv üsuldən istifadə etməzlərsə, onlara hamiləliyin qarşısının alınması ilə bağlı lazımi tövsiyələr verilməlidir. Ən azı bir effektiv kontrasepsiya üsulu (uşaqlıqdaxili vasitə və ya implant daha çox arzuolunandır) və yaxud baryer üsulu da daxil olmaqla iki tamamlayıcı kontrasepsiya metodundan istifadə olunmalıdır. Hamiləliyin qarşısının alınması üçün hər hansı bir kontrasepsiya üsulu seçildikdə, pasiyentin seçilmiş üsulun nəzərdə tutduğu tədbirlərə riayət etdiyinə və üsuldən səmərəli şəkildə istifadə etdiyinə əmin olmaq üçün, pasiyentlə müzakirələr aparılmalı və fərdi hallar lazımi qaydada qiymətləndirilməlidir. Pasiyentdə amenoreya halı müşahidə edilsə belə, hamiləliyin effektiv şəkildə qarşısının alınması ilə bağlı tövsiyələrə riayət olunmalıdır.

### Müalicənin mütəxəssis tərəfindən aparılan illik qiymətləndirilməsi

Mütəxəssis həkim ildə ən azı bir dəfə olmaqla, valproatın pasiyent üçün ən münasib müalicə üsulu olub-olmadığını qiymətləndirməlidir. Mütəxəssis həkim müalicənin əvvəlində və illik qiymətləndirmə zamanı pasiyentin nə qədər məlumatlı olduğunu yoxlamaq məqsədilə Risklə bağlı İllik Məlumatlandırma Formasında yazılanları pasiyentlə müzakirə etməlidir.

### Hamiləliyin planlaşdırılması

Epilepsiya diaqnozu zamanı, əgər pasiyent hamilə qalmaqı planlaşdırırsa, epilepsiyanın müalicəsində ixtisaslaşmış həkim valproatla müalicəni yenidən qiymətləndirməli və alternativ müalicə variantlarını nəzərdən keçirməlidir. Hamilə qalmazdan əvvəl və hamiləlikdən qorunma üsulu başa çatdırılmazdan öncə uyğun alternativ müalicəyə keçilməsi üçün bütün mümkün tədbirlərdən istifadə edilməlidir. Əgər başqa bir müalicə üsuluna keçilməsi mümkün deyilsə, ailə planlanması ilə bağlı pasiyentin məlumatlı qərarının dəstəklənməsi üçün xəstəyə valproatın doğulmamış uşağa təsirləri haqqında daha ətraflı məlumat verilməlidir.

Bipolyar pozuntu diaqnozu zamanı, əgər qadın hamilə qalmaqı planlaşdırırsa, bipolyar pozuntu sahəsində təcrübəsi olan mütəxəssis həkimə müraciət edilməli, valproatla müalicə dayandırılmalı, lazım gələrsə, hamilə qalmazdan əvvəl və hamiləlikdən qorunma üsulu başa çatdırılmazdan öncə alternativ müalicə üsuluna keçilməlidir.

### Hamiləlik hallarında

Hamiləlik dövründə bipolyar pozuntunun müalicəsində valproatdan istifadə edilməsi əks-göstəriş hesab olunur. Əgər digər uyğun müalicə variantı varsa, hamiləlik müddətində epilepsiyanın müalicəsində valproatdan istifadə edilməsi əks-göstəriş sayılır.

Əgər valproatdan istifadə edən qadın pasiyent hamilə qalarsa, valproatdan istifadənin yenidən qiymətləndirilməsi və alternativ müalicə üsullarının nəzərdən keçirilməsi üçün o dərhal mütəxəssis həkimin qəbuluna göndərilməlidir. Hamiləlik müddətində qadında tonik-klonik tutmalar və hipoksiya ilə müşayiət olunan epileptik status baş verərsə, belə hallar ana və doğulmamış uşaq üçün xüsusi ölüm riski daşıya bilər.

Əgər valproatın hamiləlik dövründə məlum risklərinə və alternativ müalicə variantlarının diqqətlə qiymətləndirilməsinə baxmayaraq, istisna hallarda hamilə pasiyentin valproat qəbul etməsi vacibdirsə, aşağıdakı tövsiyələr nəzərə alınmalıdır:

- Ən aşağı effektiv dozadan istifadə edilməli və gündəlik doza gün ərzində qəbul etmək üçün bir neçə kiçik dozalara bölünməlidir. Yüksək plazma konsentrasiyasının qarşısını almaq məqsədilə, uzunmüddətli təsire malik formadan istifadə digər müalicə formalarına nisbətən üstün tutula bilər.

Hamiləlik dövründə valproatın istifadəsi ilə bağlı təsirlərə məruz qalan bütün pasiyentlər və onların həyat yoldaşları sözügedən hamiləliyin qiymətləndirilməsi və konsultasiya üçün ailə planlaşdırılması mərkəzlərində teratologiya sahəsində ixtisaslaşmış həkimə müraciət etməli, sinir borusu defektləri və digər anadangəlmə qüsurların aşkar edilməsi üçün xüsusi prenatal nəzarətə götürülməlidirlər. Hamiləlikdən əvvəl fol turşusu əlavəsi bütün hamiləliklər üçün ümumi olan sinir borusu defektləri riskini azalda bilər. Lakin mövcud olan məlumatlarda bunun valproatın təsirinə məruz qalma ilə bağlı doğuş qüsurlarının və ya pozuntularının qarşısını aldığı qeyd edilmir.

Əczaçılar əmin olmalıdırlar ki:

- Pasiyent kartı valproat istifadə edən hər kəsə təqdim olunub və pasiyentlər kartda qeyd olunanları başa düşüblər.

- Hamiləliyin effektiv şəkildə qarşısının alınması da daxil olmaqla, təhlükəsizlik tədbirləri gücləndirilmişdir.
- Pasiyentlərə planlaşdırılan və ya ehtimal edilən hamiləlik hallarında valproatdan istifadəni dayandırmamaq və dərhal mütəxəssis həkimə müraciət etmək tövsiyə olunmuşdur.
- Valproatın xarici qablaşdırmasında xəbərdarlıq bildirişi olan orijinal qutuda tədarük edilməsi (Əczaçılıq müəssisələrində və apteklərdə qablaşdırmaların açılmasına yol verilməməlidir).

### Əlavə təsir haqqında bildirişin vacibliyi

Valproat tərkibli dərman vasitələrini istifadə edərkən yuxarıda göstərilən təhlükəsizlik ilə bağlı tövsiyələrə diqqət edilməsini və bu dərman vasitələrinin istifadəsi zamanı yaranan əlavə təsirlər haqqında məlumatları Səhiyyə Nazirliyi Analitik Ekspertiza Mərkəzinin Farmakonezarət Sektoruna (Ünvan: AZ1065, Azərbaycan Respublikası, Bakı şəh., Yasamal rayonu, C. Cabbarlı küçəsi 34. Faks: (+99412) 596-07-16; e-mail: adr@pharma.az; Tel.: (+99412) 596-05-20; Mob.:(+99450) 246-93-84; qaynar xətt (+99412) 596-07-12) və "Sanofi" şirkətinin Azərbaycan Respublikasındakı nümayəndəliyinə (Ünvan: Bakı şəh., C. Cabbarlı küç. 44, Caspian Plaza 2, 8-ci mərtəbə; Tel. (+99412) 437-16-48/49/51; Mob.:(+99450) 206-60-31; e-mail: Azerbaijan.Pharmacovigilance@sanofi.com) bildirməyinizi xatırladıyıq.

### İstinadlar:

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. 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, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.
3. Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.
5. Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
6. Meador KJ, et al. NEAD Study Group. 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 et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.
8. Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.

Hörmətlə,

Mərkəzi Asiya və Qafqaz ölkələrində  
Farmakonezarət üzrə Rəhbər

Nadejda Qrapova