

医疗保健专家指南

在女孩（任何年龄）和育龄期妇女 中使用丙戊酸钠的风险信息

预防

目录

丙戊酸钠怀孕预防方案

请在对女孩（任何年龄）和育龄期妇女使用丙戊酸钠处方之前仔细阅读该指南。该指南是一项风险最小化措施，是丙戊酸钠预防怀孕方案的一部分，旨在将丙戊酸钠治疗期间的妊娠暴露降至最低。本指南还包含替换孕妇使用丙戊酸钠的用药信息。建议将使用丙戊酸钠的孕妇纳入癫痫与妊娠登记册。这应该在怀孕时尽早进行，直到知道结果为止。

该指南的目的

本《医疗保健专家指南》(HCP) 是一本教育材料，是丙戊酸钠预防怀孕方案的一部分。

它提供了有关孕妇在怀孕期间接触丙戊酸钠后，其分娩的孩子患有严重的出生异常和神经发育障碍的风险的最新信息。它还描述了将患者风险最小化并确保患者对风险有充分了解的必要措施。

无论开具丙戊酸钠用于哪种适应症，孕期暴露于丙戊酸钠的儿童的风险均相同。因此，本指南中风险最小化的措施的描述适用于丙戊酸钠的使用，无论其适应症如何。

本指南针对的 HCP 包括但不限于：涉及癫痫或双相障碍治疗的专科医生，全科医生，妇科医生/产科医生，助产士，护士，药剂师和急诊医师。

为有可能接受丙戊酸钠治疗的女孩（任何年龄）和育龄期妇女开发的丙戊酸钠教育材料包括：病人指南。

应将该指南和病人指南一起使用。

1. 丙戊酸钠处方的条件：怀孕预防方案	2
全科医生	2
专科医生	2
专科医生的定义：	2
避孕：	2
预防适用于我的患者吗？	3
警告：	3
2. 对女孩（任何年龄）和有生育潜力的妇女使用丙戊酸钠-对于医疗保健专业人员的行动	3
全科医生的作用	3
专科医生的作用	4
药师的作用	4
妇产科医生，助产士和护士的作用	4
急诊医师的作用	5
3. 切换或停用丙戊酸钠	5
双相障碍患者	5
癫痫病患者	5
4. 有关出生缺陷和发育障碍的信息	6
出生缺陷	6
发育障碍	6
5. 参考资料：	6

1. 丙戊酸钠处方的条件：怀孕预防方案

丙戊酸钠是治疗癫痫和双相障碍的有效方法。

在有生育能力的女孩和妇女中，必须由有癫痫或双相障碍治疗经验的专科医生来开展和监督丙戊酸钠的治疗。

除非其他疗法无效或不能耐受，否则不得在有生育能力的女孩和妇女中使用丙戊酸钠。

一个有生育能力的妇女（WOCBP）是指一个能够怀孕的绝经前女性（从初潮到绝经）。

丙戊酸钠只有在满足预防条件的情况下才能开始使用 - 丙戊酸钠预防怀孕计划（如下所述）。

在使用丙戊酸钠的整个过程中都需要保持预防条件。这包括改用丙戊酸钠以外的其他疗法的患者 - 应当继续预防，直到停用丙戊酸钠为止。

如何实施预防

全科医生

。确保在所有有生育能力的妇女继续使用高效避孕措施（如果不是一种高效方法，请考虑进行妊娠试验）。

。每次给药前，请检查所有患者是否已签署最新的年度风险确认表。

。确保患者返回到专科医生进行年度检查。

。如果意外怀孕或患者计划怀孕，请紧急（几天之内）咨询专科医生。

专科医生

与患者（或其父母/照料者/监护人）讨论风险。

•在第一次处方之前，对有生育能力的女性应排除怀孕（通过血清妊娠试验）。

•在签发第一个处方之前，为有生育能力的女性安排高效避孕措施。

•与患者（或其父母/照料者/监护人）一起填写年度风险确认表；并将副本分发给她们，然后将另一副本送给医院药剂科。

•如果意外怀孕或计划怀孕，应立即复诊（几天之

内）。

•向患者（或其父母/照料者/监护人）提供患者指南。

在每种情况下均应评估个人情况，让患者参与讨论，以确保患者参与，讨论治疗方案并确保她了解风险以及将风险降至最低所需的措施。

专科医生的定义：

专业处方者，负责开展治疗。神经学顾问，精神病学顾问或负责定期管理复杂的癫痫或双相障碍的儿科医生。

实施预防措施的活动可以由其他医疗专业人员作为顾问领导的团队的一部分进行。例如：处理这些状况的专业护士在整个过程不可或缺的，这种情况下护士应被视为团队的一员。

避孕：

应该至少使用一种高效的避孕方法（最好是根据不同的患者采取不同的避孕方式，比如：宫内节育器或植入物）或两种互补形式的避孕方法，包括屏障避孕法。

在选择避孕方法时，应评估每种情况下的个人情况，让患者参与讨论，以确保其参与并遵守所选择的措施。即使患者闭经，她也必须遵循所有有关高效避孕的建议。

出于管理目的，高效避孕是指根据非用户依赖的避孕方式，例如：长效可逆避孕药（LARC），子宫内避孕器（Cu-IUD），左炔诺孕酮宫内节育系统（LNG-IUS）和孕激素植入物（IMP）和女性绝育，通常情况下所有这些措施的失效率均低于1%^[1]。

纯孕激素注射的失败率为6%^[1]，但这可能是由于进行再次注射较晚导致。如果再次注射是有记录并由医疗专业人员按计划进行，则可以认为纯孕激素注射是高效的。

诸如：避孕套，避孕帽，避孕隔膜，复方口服避孕药（COC）或纯孕激素避孕药（POP）和基于生育意识的方法等用户依赖的方法不是非常有效，因为使用过程中通常伴随用户失败的风险。COC或POP方法的典型失败率约为9%^[1] - 必须与避孕的屏障方法一起使用，并应进行频繁的妊娠试验。

怀孕测试可能无法检测到三周内无保护的性行为后发生的早孕。因此，如果开始使用的避孕方法有怀孕的风险，那么即使第一次测试为阴性，也要在开始使用新的避孕方法后3周内，进行重复妊娠测试。对于儿童或无法做出决定的患者，应向其父母/照料者/监护人提供有关高效避孕方法和怀孕期间使用丙戊酸钠的信息和建议，并确保他们清楚地了解其内容。

预防适用于我的患者吗？

正在服用含有丙戊酸钠药物的有生育能力的妇女（从初潮到绝经期间），无论适应症如何，均应满足所有的预防要求。唯一的例外是当专科医生认为有令人信服的原因表明没有怀孕风险：

- 没有怀孕风险可能是永久性的（例如：绝经后患者或子宫切除术后的患者）。
- 没有风险的情况可能会发生变化（例如：患者处于月经初潮）。

无需招募预防患者的原因应记录在《年度风险确认书》上。患者或其监护人应在《年度风险确认书》上签名，以确认已有的例外情况，并且已经对风险进行了讨论。

如果没有风险的情况可能会改变，则必须记录下年度审核的日期，在该日期之前情况发生了变化，患者或患者的家人/照料人要快速联系专科医生。

尚未发生初潮的女孩不需要处于“预防”状态，但是她们及她们的父母/照料人/监护人需要意识到未来的风险。应提供《患者指南》，并提醒监护人初潮发生后，请立即与专科医生或全科医生联系以安排复查。

警告：

- 禁止给有生育能力但不满足怀孕预防方案中的条件的女性开具丙戊酸钠，否则这代表未经许可的药物使用。

- 禁止对怀孕期间治疗癫痫（除非没有合适的替代方法治疗）和双相障碍的患者使用丙戊酸钠。即使治疗是基于患者的知情同意。

- 处方者应遵循美国医学会的指导“处方和管理药品和设备的良好做法”。您必须记录在患者的临床记录中，未经许可使用的原因以及告知患者未经许可使用及其相关风险。请阅读产品目录上的最新版本。处方丙戊酸钠前先使用电子药品简编（eMC）。

2. 对女孩（任何年龄）和有生育潜力的妇女使用丙戊酸钠-对于医疗保健专业人员的行动

全科医生的作用

除非满足丙戊酸钠预防怀孕方案的条件，否则丙戊酸钠禁用于有生育能力的女性。

- 如果适用，应将任何新患者转给相关专科医生进行诊断并开始治疗。
- 安排在接受专科医生审查后，看望每个有生育能力的妇女，如果有用丙戊酸钠，确保患者遵守预防措施。即确保：
 - 患者有《患者指南》，并有患者的专科医生签名的《年度风险确认书》，并在患者的病历中归档表格的副本。
 - 患者正在使用避孕措施，并且了解在整个治疗过程中遵守避孕措施的必要性，并在需要时进行怀孕测试-例如：如果有任何表明避孕缺乏合理性或有效性的理由。
- 如果患者怀疑自己避孕措施有问题或者可能怀孕了，请告诉患者立即与您联系。

- 提醒所有女性患者，当服用丙戊酸钠时，应至少每年需要看一次专科医生。

计划怀孕的有生育能力的女性

- 告知患者不要停止避孕或使用丙戊酸钠，

直到得到专科医生的通知。

- 请咨询正在管理患者的状况的专家。

计划外怀孕的患者

- 通知患者不要停用丙戊酸钠。
- 将患者转给专科医生，并要求患者紧急就诊（几天之内）。

专科医生的作用

除非有符合预防 - 丙戊酸钠预防怀孕方案的条件，否则丙戊酸钠禁用于有生育能力的妇女。

- 对于新患者，只有在其他治疗无效或不能耐受，且通过妊娠试验排除妊娠的情况下，才能开始使用丙戊酸钠治疗。评估怀孕的可能性，并且如果患者需要使用丙戊酸钠，则讨论是否进行预防方案的必要性。

- 确保邀请所有参加预防的女性进行年度审查。仅在其他治疗无效或不能耐受或通过妊娠试验排出妊娠的情况下，继续使用丙戊酸钠治疗。

- 如果患者需要继续使用丙戊酸钠，讨论必须参加预防方案的必要性。

- 确保患者了解怀孕期间使用丙戊酸钠对未出生婴儿的风险，并提供《患者指南》。

- 确保患者了解在整个治疗过程中必须遵守避孕措施，并且必要时进行怀孕测试的要求 - 例如：是否有任何理由表明避孕措施缺乏的依从性或有效性。

- 填写并签署年度风险确认表（在首次和每年一次随访）；给患者和患者的全科医生各一份副本。

- 有生育潜力的女性计划怀孕时，根据需要

提供避孕咨询服务

有生育能力的妇女计划怀孕

- 确保患者了解孕期丙戊酸钠的风险。
- 将丙戊酸钠改为另一种治疗方案。在完成丙戊酸钠换药完成之前，应继续使用预防条件。
- 告诉患者在换药前与停用丙戊酸钠之前不要停止避孕措施。
- 如果无法换药，请咨询有关风险的建议。

意外怀孕的患者

- 意外怀孕的女性应改用治疗方法。
- 在怀孕期间需要继续治疗的癫痫病的女性患者应（比如：如果无法改用其他治疗方法）进行适当的监测。

药师的作用

- 每次配发丙戊酸钠时，请确保提供患者卡。
- 提醒患者怀孕风险以及高效避孕措施的必要性。
- 提醒患者需要进行年度专科医生审查。
- 确保患者已收到患者指南。
- 在原始包装中分发丙戊酸钠。在无法避免重新包装的情况下，提供说明书的副本，并在外盒上面贴上警告标签。
- 如果有生育能力的女性不知道避孕措施的必要性，并且在过去一年没有看过医生，分发他们的药品并转诊全科医生。

妇产科医生，助产士和护士的作用

- 提供避孕方法和怀孕计划方面的咨询。
- 提供有关怀孕期间使用丙戊酸钠的风险的信息。

•当患者咨询怀孕时，将患者和患者的伴侣转给开处方者和具有产前医学经验的专科医生，负责评估和指导怀孕时丙戊酸钠的使用。

急诊医师的作用

- 确保将任何使用丙戊酸钠有生育能力的妇女转诊给患者的专科医生进行评估。
- 如果患者怀孕了，请确保在几天之内转诊患者并进行紧急检查

3. 切换或停用丙戊酸钠

双相障碍患者

孕妇禁用丙戊酸钠

除非符合预防-丙戊酸钠预防怀孕方案的条件，否则对生育能力的女性禁用丙戊酸钠（请参阅本指南第1节）。

如果女性打算怀孕，则处方者必须将患者切换至另一种治疗方法。转换应在受孕之前和停止避孕之前完成。

在丙戊酸钠换药完成之前，将继续采用预防条件。

如果女性怀孕，则应改变丙戊酸钠的治疗方案和停药，使用另一种治疗方法。

双相障碍患者的一般注意事项：

“如果要停止给予情绪稳定剂，建议缓慢降低剂量，因为这样可以减少复发的风险。”^[2]

2

“因此，应在几周内逐渐停用丙戊酸钠，以减少早期复发。如果服用丙戊酸钠的女性急性躁狂发作，建议在使用替代产品时更快地交叉减少。”^[3]

癫痫病患者

除非没有合适的替代治疗方法，否则丙戊酸钠在怀孕期间是禁用的。

除非符合预防-丙戊酸钠怀孕预防方案的条件，否则对有生育能力的女性禁用丙戊酸钠（请参阅在本指南中第1节）。

如果女性打算怀孕，则具有癫痫治疗经验的专科医生必须重新评估丙戊酸钠治疗并考虑其他治疗方案。在怀孕之前和停止避孕之前，应尽一切努力转用适当的替代治疗方案。

在从丙戊酸钠完成换药之前，将继续使用预防条件。

如果女性在使用丙戊酸钠后怀孕，则必须立即将其转给专科医生以考虑其他治疗方案。

癫痫患者的一般注意事项：

国际抗癫痫联盟欧洲事务委员会（CEA-ILAE）和欧洲神经病学会（EAN）特别小组发布：

•“通常在数周至数月内逐步撤药，如果在此期间发生癫痫发作，则有机会确定可能的最小停药所需剂量。”

•“丙戊酸钠转为替代治疗通常会需要至少2-3个月。通常应先将新药逐渐引入到丙戊酸钠治疗方案中。可能需要长达6周的时间才能达到可能有效的新治疗剂量；之后，可以尝试逐渐撤掉丙戊酸钠。”

如果，尽管已知有丙戊酸钠的怀孕风险并且在仔细考虑了其他治疗后，在特殊情况下孕妇仍必须接受丙戊酸钠治疗癫痫：

•没有任何风险的剂量阈值是不存在的。但是，大剂量使用会导致先天缺陷和发育障碍的风险更高。

•使用最低的有效剂量，并将丙戊酸钠的每日剂量分成几个小剂量，全天服用。

•为了避免血浆峰浓度过高，使用缓释制剂可能会优于其他治疗剂型。

•所有丙戊酸钠暴露的孕妇及其伴侣都应转给有产前用药经验的专科医生。

4. 有关出生缺陷和发育障碍的信息

丙戊酸钠含有丙戊酸，丙戊酸是一种具有已知有致畸作用的活性成分，可能会导致先天畸形。

出生缺陷

Meta-分析（包括登记和队列研究）得出的数据表明，在怀孕期间接受丙戊酸钠单药治疗的癫痫女性的孩子中，有 10.73% 患有出生缺陷（95% 的置信区间：8.16-13.29%）。与一般人群相比，这代表了更大的重大畸形风险。风险大约为 2% 至 3%^[4] 现有数据表明该风险是剂量依赖性的。高剂量（每日 1 g 以上）的风险最大。根据现有数据无法确定没有风险的剂量阈值。

最常见的畸形类型包括神经管缺陷，面部畸形，唇腭裂，颅骨狭窄，心脏，肾脏和泌尿生殖器缺陷，肢体缺陷（包括双侧桡骨发育不良），以及涉及各种身体系统的多个异常。宫内丙戊酸钠暴露也可能导致单侧或双侧听力障碍或耳聋，这可能是不可逆的。^[5]

补充叶酸可以降低神经管畸形的一般风险，但是有证据表明，它不能降低与子宫内丙戊酸钠暴露有关的出生缺陷的风险。

发育障碍

在子宫内接触丙戊酸钠可能会对接触儿童的身心发育产生不利影响。风险似乎是剂量依赖性的，但是根据现有数据无法确定没有风险的阈值剂量。这些影响的确切妊娠期不

确定，并且在怀孕期间无论何时暴露都不能排除发生风险的可能性。

对学龄前儿童的研究^[6-9]显示，子宫内有丙戊酸钠暴露史的儿童中有 30 - 40% 的儿童经历了早期发育的延迟，例如：说话和走路更迟，智力更低，语言能力（说和理解）差和记忆力问题。

在子宫内有丙戊酸钠接触史的学龄儿童（6 岁）中测得的智商（IQ）比接触其他抗癫痫药物的儿童平均低 7 - 10 分。^[10] 尽管不能排除混杂因素的作用，在有丙戊酸钠暴露的儿童中，智力障碍的风险可能与母亲的智商无关。

关于长期结果的数据有限。

一项以人群为基础的研究的可用数据表明，与未暴露人群相比，在子宫内有丙戊酸钠暴露史的儿童患自闭症谱系障碍（约 3 倍）和儿童自闭症（约 5 倍）的风险增加。^[11]

另一项以人群为基础的研究的可用数据表明，与未暴露人群相比，子宫内有丙戊酸钠暴露史的儿童患注意力缺陷/多动症（ADHD）的风险增加（约 1.5 倍）^[12]。

5. 参考资料：

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), "Medicines with teratogenic potential: What is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?", Drug Safety Update, 21 March 2019.
2. Malhi GS, 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. 3. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on valproate – EMA/679681/2017.
4. 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.
5. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113: 192-7.
6. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia. 2010 October;51(10):2058–65.
7. Cummings C, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child. 2011;96:643–647.
8. Meador K, et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM. 2009;360(16):1597–1605.
9. Thomas SV, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour. 2008;(13):229–236.
10. 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):244–252.
11. Christensen J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013;309(16):1696–1703.
12. 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.

如果您需要更多的纸质版本，请联系四川汇宇制药股份有限公司药物警戒部：
公司官网：<http://www.huiyupharma.com/>
电话：0832-8808022
邮箱：phv@huiyupharma.com

不良反应报告

该药品是属于重点监测的药品。需要报告不良反应以快速识别其安全信息，包括不良事件。

报告方式：

公司官网：<http://www.huiyupharma.com/>
电话：0832-8808022
邮箱：phv@huiyupharma.com