

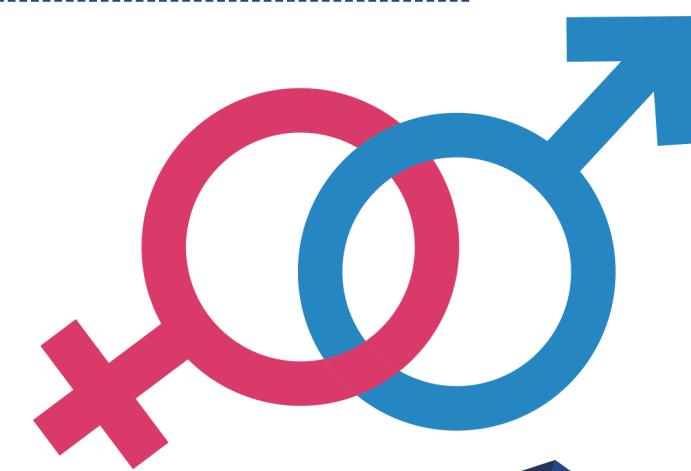
 0.5g
复方+缓释
经典更安全

医疗卫生 专业人士指南

——关于管理接受丙戊酸钠缓释片(Ⅰ)(喜复至®)
治疗的女童、有生育能力的女性及有生育能力的男性患者

根据避孕计划使用丙戊酸钠缓释片(Ⅰ)(喜复至®)的指南

对任何年龄的女童、有生育能力的女性及有生育能力的男性
开具丙戊酸钠缓释片(Ⅰ)(喜复至®)处方前,请仔细阅读本指南。



喜复至®

目录 CONTENT

1 女童及有生育能力的女性

1 关于女童、女性青少年及有生育能力的女性患者的丙戊酸盐处方条件,您必须知道/做些什么?	03
2 如果您是	
▪ 医生-癫痫	05
▪ 医生-双向情感障碍	07
▪ 妇科/产科、助产士, 护士	09
▪ 药剂师	10
3 孕期服用丙戊酸盐的风险	11

2 有生育能力的男性

1 关于在受孕时接受丙戊酸盐治疗的男性所生孩子的潜在风险,您必须知道的	13
2 管理或治疗患有癫痫或双向情感障碍的有生育能力的男性	14

THE PURPOSE OF THIS GUIDE

本指南的目的

文献、资料显示:孕期使用丙戊酸盐对未出生的孩子存在有害的风险。在子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童有更高的风险患:

- 先天性畸形
- 神经发育障碍

更多信息 请参阅第3章

丙戊酸盐教育资料是专门为医疗卫生专业人士和接受丙戊酸盐治疗的女童,有生育能力的女性和有生育能力的男性患者开发的。

资料包括:

- 该医疗卫生专业人士指南。
- 2份年度风险确认表(分别供女童/有生育能力的女性及有生育能力的男性患者使用)。
- 2份患者指南(分别供女童/有生育能力的女性及有生育能力的男性患者使用)。
- 1份患者卡(供女童有生育能力的女性使用)。

*丙戊酸盐产品,包括含丙戊酸、丙戊酸钠、丙戊酸半钠、丙戊酸镁和丙戊酰胺的产品。

该指南的目的是为参与患者管理的所有医疗卫生专业人士提供以下信息:

- 女童、有生育能力的女性和有生育能力的男性的处方条件。
- 在受孕时男性使用丙戊酸盐相关的致畸和神经发育风险。
- 将风险降至最低所必需的行动。

该指南的目标医疗卫生专业人士包括:

- 医生
- 妇科产科医生、助产士, 护士
- 药剂师

对于未成年人或没有能力做出知情决定的患者,请将信息提供给他们父母/法定监护人/者护人,并确保他们清楚地理解。

开具丙戊酸盐处方前,请先阅读最新版的产品说明书。

1 女童及有生育能力的女性

关于女童、女性青少年及有生育能力的女性患者的丙戊酸盐处方条件,您必须知道/做些什么?

- 丙戊酸盐治疗必须由具有处理癫痫或双相情感障碍经验丰富的医师启动处方给药,并监督其用药。
- 除非其他治疗无效或不耐受时,方可在女童、女性青少年和有生育能力的女性中使用丙戊酸盐治疗。
- 应根据丙戊酸盐避孕计划的条件开具处方和配药。

		女性患者	
		癫痫	双相情感障碍
有生育能力的女性 癫痫 从月经初潮到绝经 双相情感障碍 成年女性	除非满足避孕计划的条件,否则有生育能力的女性禁用丙戊酸盐		
孕妇	除非没有合适的替代治疗方案,否则孕妇禁用丙戊酸盐。	 孕妇禁用丙戊酸盐	

避孕计划条件的概述 (详细信息请参阅产品说明书)

- 对所有女性患者的妊娠可能性进行评估。
- 解释先天性畸形和神经发育障碍的风险。
- 在治疗开始前和治疗期间根据需要进行妊娠试验。
- 解释在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施的必要性。
- 解释计划妊娠的必要性。
- 向患者说明发现妊娠应紧急咨询医生的必要性。
- 应定期(至少每年一次)对治疗进行评估。
- 为患者提供患者指南。
- 在开始治疗时和每次年度评估期间和患者一起完成年度风险确认表。

避孕计划还涉及目前没有性行为的女性,除非处方医生认为有令人信服的理由表明没有妊娠的风险。

关于女童、女性青少年的丙戊酸盐治疗,您需要做什么?

- 向她(取决于患者年龄)或她的父母/看护人说明先天性畸形和神经发育障碍的风险。
- 向她(取决于患者年龄)或她的父母/看护人说明接受丙戊酸盐治疗的患者在月经初潮后立即联系专科医生的重要性。
- 至少每年重新评估一次丙戊酸盐治疗的必要性,并为已月经初潮的女性患者考虑采取替代治疗方案。
- 努力在患者成年以前将治疗更换为替代治疗方案。

2 如果您是:

医生 - 癫痫

妇科/产科医生、助产士、护士

医生 - 双相情感障碍

药剂师

EPILEPSY

医生-癫痫

医生-为患有癫痫的女童和有生育能力的女性处方丙戊酸盐

启动丙戊酸盐治疗

仅当：
其他治疗无效或不耐受
妊娠试验阴性(有生育能力的女性)

丙戊酸盐治疗评估

未计划妊娠

至少每年一次对治疗进行评估

解释/提醒及确保患者对下列信息的理解

- i. 子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童有先天性畸形和神经发育障碍的风险
- ii. 必须使用有效的措施(最好是宫内节育器, 或植入物, 或两种互补形式的避孕方法, 包括屏障法)
 - 即使患者已绝经
 - 必须在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施
 - 不管性生活的活跃程度如何
 - 根据需要转诊至避孕相关咨询
- iii. 下述事项的必要性:
 - 治疗过程中根据需要进行妊娠试验
 - 妊娠计划
 - 至少每年一次重新评估癫痫的治疗方案

开始治疗时和每次年度随访时完成并签署年度风险确认表
为您的患者提供患者指南

对于女童

- I. 向父母/看护人(以及儿童, 视其年龄而定)解释先天性畸形和神经发育障碍的风险
- II. 向父母/看护人(以及儿童, 视其年龄而定)解释一旦使用丙戊酸盐的女童出现月经初潮时联系专科医生的重要性
- III. 评估提供避孕建议的最佳时间
- IV. 至少每年一次重新评估丙戊酸盐治疗的必要性
- V. 努力在女童成年之前将治疗更换为替代治疗方案

 解释如果她计划妊娠或疑似妊娠时不要自行停用丙戊酸盐并立即联系专科医生

为所有女童和有生育能力的女性患者：

签署女性患者年度风险确认表(2份)；提供及解释患者指南

有生育能力的女性中的处方

计划妊娠

意外妊娠

对于癫痫, 除非没有合适的替代治疗方案, 否则孕妇禁用丙戊酸盐

向患者说明, 仅在完全停用丙戊酸盐后才可停止避孕

患者不能自行停用丙戊酸盐并立即联系医生

- 1 请告知患者及其伴侣有关风险
 - 子宫内暴露于丙戊酸盐对未出生儿童的风险
 - 妊娠期间未对癫痫发作进行治疗的风险
- 2 解释在合适的情况下需要改用替代疗法, 并且这需要时间:
 - 先逐渐引入新药物作为丙戊酸盐的联用药物
 - 这可能需要长达6周的时间才能达到新药物的潜在有效剂量
 - 此后可以逐渐在数周或数月内停用丙戊酸盐
 - 通常需要2-3个月
- 3 如果在停用丙戊酸盐的过程中出现了癫痫发作, 需维持丙戊酸盐的最低需要剂量

- 开始治疗时和每次年度随访时完成并签署年度风险确认表
- 为您的患者提供患者指南



如果在特殊情况下孕妇必须服用
丙戊酸盐治疗癫痫

丙戊酸盐的处方最好是：

- 作为单药治疗。
- 使用最低有效剂量, 如有可能, 使用缓释剂型。

转诊您的患者及其伴侣至：

- 妇科 / 产科 / 助产士
- 在产前医学经验丰富的专科医生处开始适当的妊娠监测(包括产前监测以检测可能发生的神经管缺陷或其他畸形)

EPILEPSY、BIPOLAR DISORDER

医生-双向情感障碍

医生-为患有双相情感障碍的有生育能力的女性处方丙戊酸盐

启动丙戊酸盐治疗

仅当：
其他治疗无效或不耐受
妊娠试验阴性(有生育能力的女性)

丙戊酸盐治疗评估

未计划妊娠

至少每年一次对治疗进行评估

解释/提醒及确保患者对下列信息的理解：

- 1 子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童有先天性畸形和神经发育障碍的风险。
- 2 必须使用有效的避孕措施(最好是宫内节育器,或植入物,或两种互补形式的避孕方法,其中包括屏障法)。
 - 即使患者已绝经。
 - 必须在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施。
 - 不管性生活的活跃程度如何。
- 3 下述事项的必要性：
 - 治疗过程中根据需要进行妊娠试验。
 - 妊娠计划。
 - 至少每年一次由专科医师重新评估双相情感障碍的治疗方案。

- 开始治疗时和每次年度随访时完成并签署年度风险确认表
- 为您的患者提供患者指南

 解释如果她计划妊娠或疑似妊娠时不要自行停用丙戊酸盐并立即联系专科医生

为所有女童和有生育能力的女性患者：

签署女性患者年度风险确认表(2份)；提供及解释患者指南

有生育能力的女性中的处方

计划妊娠

意外妊娠

对于双相情感障碍,孕妇禁用丙戊酸

受孕前换为替代治疗方案

患者不能自行停用丙戊酸盐并立即联系医生

请告知患者及其伴侣有关风险

- 子宫内暴露于丙戊酸盐对未出生儿童的风险
- 妊娠期间未对癫痫发作、双相情感障碍进行治疗的风险

- 向患者说明,仅在完全停用丙戊酸盐后才可停止避孕
- 丙戊酸盐应在几周内逐渐停药,以减少早期复发¹

- 停用丙戊酸盐
- 换为替代治疗方案: 推荐快速的交叉换药成替代方案²

转诊您的患者及其伴侣至：

- 妇科/产科/助产士
- 在产前医学经验丰富的医生处开始适当的妊娠监测(包括产前监测以检测可能发生的神经管缺陷或其他畸形)

- 开始治疗时和每次年度随访时完成并签署年度风险确认表
- 为您的患者提供患者指南

GYNECOLOGY/OBSTETRICS, MIDWIVES, NURSES

妇科/产科、助产士, 护士

妇科医生/产科医生、助产士, 护士-管理使用丙戊酸的女童和有生育能力的女性

使用丙戊酸的女童及未妊娠女性**解释/提醒及确保患者对下列信息的理解:**

- ① 子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童有先天性畸形和神经发育障碍的风险。
- ② 必须使用有效的避孕措施(最好是宫内节育器, 或植入物, 或两种互补形式的避孕方法, 其中包括屏障法)。
 - 即使患者已绝经。
 - 必须在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施。
 - 不管性生活的活跃程度如何。
- ③ 下述事项的必要性:
 - 治疗过程中根据需要进行妊娠试验。
 - 妊娠计划。
 - 至少每年一次由专科医师重新评估双相情感障碍的治疗方案。

请向您的患者提供患者指南

! 解释如果她计划妊娠或疑似妊娠时不要自行停用丙戊酸盐并立即联系专科医生

为所有有生育能力的女性患者: 提供及解释患者指南

对于癫痫患者, 除非没有合适的替代治疗方案, 否则孕妇禁用丙戊酸盐

对于双相情感障碍, 孕妇禁用丙戊酸

当女性患者咨询妊娠暴露时: 将请她转诊给2位专科医生

专科医生1

处方丙戊酸盐的专科医师, 以评估和咨询在合适的时候更换替代治疗方案和停用丙戊酸盐。

专科医生2

在产前医学经验丰富的专科医生处开始适当的妊娠监测(包括产前监测以检测可能发生的神经管缺陷或其他畸形)

请向您的患者提供患者指南

PHARMACIST

药剂师

药剂师 - 为使用丙戊酸的女童和有生育能力的女性患者提供咨询

解释/提醒及确保患者对下列信息的理解:

- ① 子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童有先天性畸形和神经发育障碍的风险。
- ② 必须使用有效的避孕措施(最好是宫内节育器, 或植入物, 或两种互补形式的避孕方法, 其中包括屏障法)。
 - 即使患者已绝经。
 - 必须在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施。
 - 不管性生活的活跃程度如何。
- ③ 下述事项的必要性:
 - 治疗过程中根据需要进行妊娠试验。
 - 妊娠计划。
 - 至少每年一次由专科医师重新评估双相情感障碍的治疗方案。

! 解释如果她计划妊娠或疑似妊娠时不要自行停用丙戊酸盐并立即联系专科医生

为所有女童和有生育能力的女性患者: 提供及解释患者卡

对于癫痫患者, 除非没有合适的替代治疗方案, 否则孕妇禁用丙戊酸盐

对于双相情感障碍, 孕妇禁用丙戊酸

关于教育材料**患者卡**

- 确保为患者提供患者卡。
- 每次分发丙戊酸盐时都与患者讨论患者卡上的相关信息。
- 建议患者在任何时候都保留患者卡。

患者指南

- 确保患者已收到患者指南。

在线信息

- 提醒患者也可以通过扫描外包装上的药品追溯码获取在线信息。
- 应避免开封。如确实无法避免, 请尽可能提供包装说明书、患者卡及外包装的副本。

3 孕期服用丙戊酸盐的风险

孕期使用丙戊酸盐对未出生的孩子有害。在子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童有更高的风险患：

- 先天性畸形
- 神经发育障碍

这种风险是剂量依赖性的。没有无任何风险的剂量阈值。妊娠期间任何剂量的丙戊酸盐都可能对未出生的孩子有害。

无论处方中丙戊酸盐的适应症如何，妊娠期间暴露于丙戊酸盐的儿童的风险性质都是相同的。包括丙戊酸盐单药治疗和丙戊酸盐联合治疗(包括其他抗癫痫药)都经常与异常妊娠结局相关。

CONGENITAL MALFORMATION 先天性畸形

在妊娠期间接受丙戊酸单药治疗的癫痫妇女的孩子中，约有11%患有严重的先天性畸形。这比一般人群中发生重大畸形的风险(约2-3%)要高。

现有数据显示轻微或严重畸形的发生率增加。最常见的畸形类型包括：

- 神经管缺陷
- 面部异性
- 唇腭裂
- 颅内狭窄
- 心脏、肾和泌尿生殖系统缺陷
- 肢体缺损(包括双侧桡骨发育不全)
- 涉及多个机体系统的多种异常

宫内丙戊酸盐暴露也可能导致

- 单侧或双侧不可逆性听力障碍或耳聋
- 与其他先天性畸形一起报告的眼睛畸形(包括缺损、小眼症)。这些眼睛畸形可能会影响视力。

现有证据并未表明叶酸补充剂可预防丙戊酸盐暴露引起的出生缺陷。

THE RISK OF CONGENITAL MALFORMATIONS 先天性畸形的风险



NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS 神经发育障碍

- ▶ 在宫内暴露丙戊酸盐会对被暴露的儿童的身心发育产生不利影响
- ▶ 这些风险影响妊娠的时期尚不确定,所以不能排除在整个妊娠期间存在风险的可能性。
- ▶ 当丙戊酸盐单药治疗时,有宫内丙戊酸盐暴露史的儿童中,有多达30-40%的学龄前儿童经历过早期发育迟缓:
 - 说话和走路更晚
 - 更低的智商
 - 语言表达能力差(说话和理解能力)
 - 记忆问题
- ▶ 曾有在子宫内暴露于丙戊酸盐的学龄儿童(6岁)的智商比那些暴露于其他抗癫痫药的儿童低(IQ计数点)。长期研究结果数据有限
- ▶ 与未暴露的人群相比,有宫内丙戊酸暴露史的儿童的下述风险增加:
 - 注意力缺陷/多动障碍:约1.5倍
 - 自闭症谱系障碍:约3倍
 - 儿童自闭症:约5倍

宫内暴露于丙戊酸盐的儿童 相关风险增加



2 有生育能力的男性

1 关于在受孕时接受丙戊酸盐治疗的男性所生子女的潜在风险,您必须知道的

一项对3个北欧国家电子病历的回顾性观察性研究表明,与接受拉莫三嗪或左乙拉西坦治疗的男性相比,在受孕时接受丙戊酸盐治疗的男性所生的儿童(0至11岁)患神经发育障碍的风险增加。

比较受孕时接受丙戊酸治疗的男性与接受拉莫三嗪或左乙拉西坦治疗的男性所生子女的神经发育障碍风险

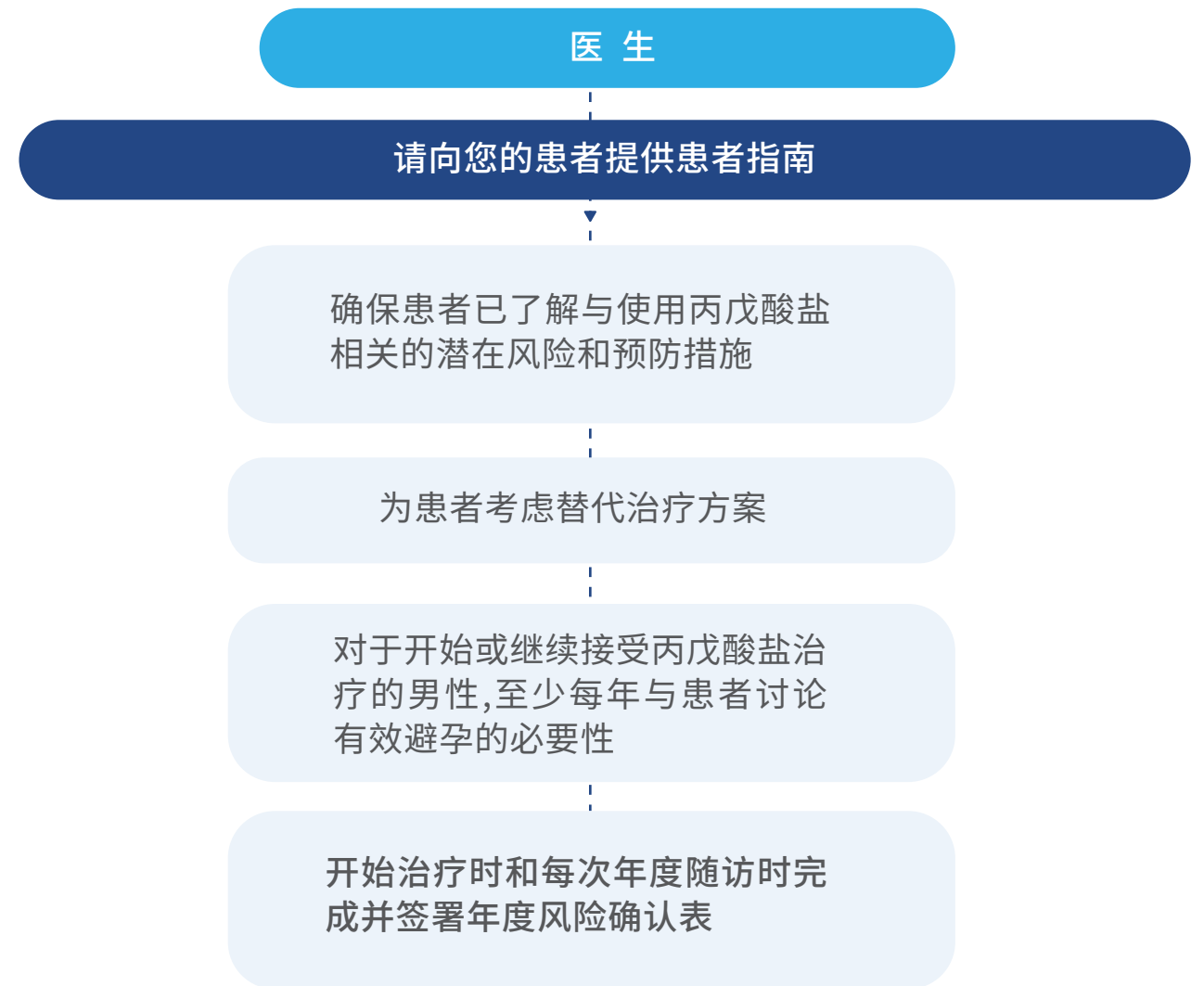


从数据集荟萃分析中获得的神经发育障碍总体合并调整风险比(HR)为1.47(95% CI:1.10,1.96)。

由于研究的局限性,无法确定所研究的神经发育障碍亚型(自闭症谱系障碍、智力障碍、沟通障碍、注意力缺陷/多动障碍、运动障碍)中的哪一种导致了神经发育障碍的总体风险增加。

2 管理或治疗患有癫痫或双向情感障碍的有生育能力的男性

作为预防措施,您应该始终将此潜在风险告知患者/法定监护人/看护人此外,如果您是:



药剂师

- 确保患者已收到患者指南
- 讨论有效避孕的必要性
- 提醒患者也可以通过扫描外包装上的药品追溯码获取在线信息。