

丙戊酸：使用新规；妊娠预防计划即将实施

医疗卫生专业人士直接沟通信息

<2018 年 11 月 21 日>

尊敬的医疗卫生专业人士，

经欧洲药品管理局（EMA）和中国国家药品监督管理局同意，**这封信将告知您丙戊酸相关药物新禁忌症，加强的警示语和预防孕期丙戊酸暴露的措施。**

总结

- 除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童和育龄期妇女。
- 具有丙戊酸宫内暴露史的胎儿具有高风险发生严重发育障碍（约30-40%病例）和先天畸形（约10%病例）
- 在妊娠妇女和育龄期妇女中适用新的禁忌症：
 - 癫痫
 - 除非没有合适的替代疗法，丙戊酸禁用于妊娠妇女，
 - 除非满足妊娠预防计划（如下所述）的条件，丙戊酸禁用于育龄期妇女
 - 双相情感障碍
 - 丙戊酸禁用于妊娠妇女。
 - 除非满足妊娠预防计划（如下所述）的条件，丙戊酸禁用于育龄期妇女
- 对于正在使用丙戊酸的育龄期妇女，可能需要重新评估，以确定是否满足妊娠预防计划（如下所述）的条件。

妊娠预防计划的关键因素：

处方人员必须确保以下条件：

- 每个案例都必须评估个人情况，患者需参与讨论，了解情况，讨论治疗方案并确保她了解治疗带来的风险以及风险最小化所需要的措施。
- 评估所有女性患者的生育能力。
- 患者已了解并认可子宫内暴露于丙戊酸的儿童有先天畸形和神经发育障碍的风险，包括这些风险的严重程度。

- 患者了解在开始治疗前和治疗期间根据需要进行妊娠试验的必要性。
- 建议患者避孕，并且患者能够在使用丙戊酸的整个治疗期间实施有效避孕措施*。
- 患者了解由具有处理癫痫或双相情感障碍丰富经验的专科医生对其治疗进行定期（至少每年）评估的必要性。
- 患者明白一旦计划怀孕就需要咨询她的医生，以确保及时讨论并可在怀孕和停止避孕措施之前更换为其他治疗方案。
- 患者了解一旦发生妊娠就必须立即咨询医生。
- 患者已收到患者手册。
- 患者承认她已了解使用丙戊酸相关的危害和必要的预防措施（年度风险确认表）。

这些条件也适用于性行为不活跃的女性，除非处方人员认为有充分的理由表明没有妊娠的风险。

有关以下主题的更详细说明，参见本函附件：

- 丙戊酸在女童中的应用
- 开始丙戊酸治疗前排除妊娠的必要性
- 采取有效的避孕措施
- 由专科医生进行的年度治疗评估
- 年度风险确认表的使用（在治疗开始时及治疗期间，至少每年一次）
- 如何在计划妊娠和妊娠期间使用丙戊酸治疗
- 药剂师应采取的具体行动，例如提供患者卡

所有丙戊酸相关药物的产品信息将进行相应的更新。

教育材料

患者卡、患者手册、年度风险确认表以及医疗卫生专业人士指南等资料将告知医疗卫生专业人员及患者/护理人员丙戊酸的使用风险和使用条件，帮助医疗卫生专业人士和患者减少丙戊酸治疗期间的妊娠暴露。

为所有使用丙戊酸的育龄期女性提供患者手册和患者卡。在丙戊酸治疗开始时以及治疗期间每次年度复查时，专科医生需要使用年度风险确认表。

背景信息

2014年，为了尽量减少有丙戊酸宫内暴露史的婴儿出现畸形和发育障碍的风险，加强了对女性和女童患者使用丙戊酸的警告和限制。EMA安全专科医生、药物警戒风险评估委员会（PRAC）在评估了此前措施的影响后，认为此前的措施在提高警示以及适当减少妊娠期间使用丙戊酸的方面不够有效。鉴于此背景，PRAC决定引入新措施。

异常妊娠结局的风险

无论是单用或与其他药物联用，丙戊酸与异常妊娠结局的风险存在剂量依赖的相关性。数据显示，当丙戊酸与其他药物联合使用治疗癫痫，异常妊娠结局的风险高于丙戊酸单药治疗。

- 先天畸形的风险约10%；有研究提示，在有丙戊酸宫内暴露史的学龄前儿童中30-40%存在早期发育的延迟，如说话和走路延迟，智力较低，语言能力差以及记忆问题。^{1,2,3,4,5}

- 同宫内暴露于其他抗癫痫药的儿童相比，一项研究观察到有丙戊酸宫内暴露史的六岁儿童智商（IQ）平均降低7-10分。⁶
- 现有的证据显示，相较于一般研究人群，有丙戊酸宫内暴露史的儿童患自闭症谱系障碍的风险增加（约3倍），患儿童自闭症的风险增加（约5倍）。⁷
- 有限的数据显示，丙戊酸宫内暴露的儿童可能更易出现注意缺陷/多动障碍（ADHD）症状。⁸

报告要求

应将任何可疑的不良事件通过下述网址报告至国家药品不良反应监测中心

{药品上市许可持有人药品不良反应直接报告系统：<http://www.daers.org.cn>}

公司联系地址

{药物警戒部门 赛诺菲（中国）投资有限公司上海分公司 地址：上海市静安区延安中路静安嘉里中心办公楼 3 座 19 楼 200040 电话: 800 (400) -820-8884 网址 <http://www.sanofi.cn>}

附件

关于妊娠预防计划的进一步细节

以下信息应与上述信函中描述的妊娠预防计划的条件一起阅读。

女童

- 除非没有合适的替代疗法，丙戊酸不宜处方给女童或育龄期妇女。
- 处方人员必须确保女童的父母/看护人了解：使用丙戊酸的女童经历月经初潮时联系专科医生的必要性。
- 处方人员必须确保向已经经历初潮的女童父母/看护人提供有关先天畸形和神经发育障碍风险的全面信息，包括对于有丙戊酸宫内暴露史的儿童这些风险的严重程度。
- 对于经历初潮的患者，处方专科医生必须每年重新评估其对丙戊酸治疗的需求，同时考虑其他治疗方案。如果丙戊酸是唯一合适的治疗方案，则应讨论使用有效避孕措施和其他所有妊娠预防计划的必要性。专科医生应努力在女童成年之前转为替代治疗。

妊娠检查

在开始使用丙戊酸治疗前必须先排除妊娠。对于妊娠检查（血浆妊娠试验）结果非阴性（由医疗保健人员确认）的育龄期妇女，不得开始使用丙戊酸治疗，以避免妊娠期间的意外使用。

避孕

服用丙戊酸的育龄期妇女必须采取有效的避孕措施，在使用丙戊酸的整个治疗期间不得中断。必须向这些患者提供有关妊娠预防的全面信息，如果他们未使用有效的避孕措施，应该转诊给他们提供避孕建议。应当使用至少一种有效的避孕方法（优选用户独立的形式，例如宫内装置或植入式避孕），或采取包括屏障避孕法在内的两种互补的避孕方法。在选择涉及患者参与讨论的避孕方法时，每个病例都应评估个人情况，以保证她参与并遵守所选择的措施。即使她有闭经，她也必须遵循有效避孕的所有建议。

专科医生进行年度治疗评估

专科医生应该每年至少评估一次丙戊酸是否是最适合患者的治疗方法。在治疗开始时以及每次年度评估期间，专科医生应就年度风险确认表进行讨论，并确保患者了解其内容。

计划妊娠

对于癫痫适应症，如果女性患者计划妊娠，癫痫治疗经验丰富的专科医生必须重新评估丙戊酸治疗方法，同时考虑其他治疗方案。应该尽一切努力在受孕及停止避孕之前转换成适当的替代治疗方案。如果无法转换方案，该女性应接受有关未出生婴儿的丙戊酸风险的进一步咨询，以支持她对生育计划作出明智决策。

对于双相障碍适应症，如果女性患者计划妊娠，必须咨询双相障碍管理经验丰富的专科医生，并停止使用丙戊酸治疗，如果需要的话，在受孕及停止避孕之前转换为替代治疗方案。

发生妊娠

用于治疗双相情感障碍时，妊娠期间禁用丙戊酸。用于治疗癫痫时，除非没有合适的替代方案，否则丙戊酸禁用于妊娠女性。

如果使用丙戊酸的妇女怀孕，必须立即转诊至专科医生，重新评估丙戊酸治疗方案，同时考虑其他治疗方案。在妊娠期间，母体强直阵挛癫痫发作和癫痫持续状态中发生的缺氧可能会给母亲和未出生的胎儿带来死亡风险。

在充分了解妊娠期使用丙戊酸的风险并仔细考虑替代方案后，孕妇（或计划怀孕的女性）依然必须接受丙戊酸治疗癫痫时，建议：

- 应当采用最低有效剂量，且日剂量应当被分多次小剂量服用。相较于其他剂型，优选缓释剂型，以避免血药浓度达到峰值水平。

所有在妊娠期有丙戊酸暴露的患者及其伴侣均应被转诊至<畸形学>专科医生，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询。应进行专业的产前监测，以监测可能发生的神经管缺陷或其他畸形。妊娠前补充叶酸可降低胎儿神经管缺陷的风险。但现有证据不足以支持它能预防由于宫内暴露于丙戊酸而导致的出生缺陷。

药剂师必须确保

- 每次配发丙戊酸时都提供患者卡，并确保患者了解其内容。
- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性。
- 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停止丙戊酸药物治疗，而应立即联系专科医生。
- 配发丙戊酸时使用外部带有警告标识的原始包装。一些国家可能在药房将丙戊酸进行拆包，应避免拆包。在无法避免的情况下，请始终提供产品说明书，患者卡和外包装盒的副本（如果有的话）。

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.