

Інформаційний лист для медичних працівників

<Дата>

Шановні медичні працівники!

Цей лист надіслано за погодження Європейської агенції з лікарських засобів (ЕМА) та Державного експертного центру МОЗ для надання інформації про **важливі нові протипоказання, акцентування уваги на попередженнях та заходах щодо запобігання впливу вальпроату під час вагітності.**

Резюме

- Вальпроат не слід застосовувати дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, окрім випадків, якщо альтернативні методи лікування неефективні або не переносяться пацієнтом.
- У дітей, що під час внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, відмічають високий ризик виникнення серйозних порушень розвитку (в 30-40% випадків) і вроджених вад розвитку (приблизно в 10% випадків).
- Нові протипоказання стосуються вагітних жінок та жінок репродуктивного віку:
 - При епілепсії
 - вальпроат протипоказаний під час вагітності, якщо відсутнє відповідне альтернативне лікування;
 - вальпроат протипоказаний для жінок репродуктивного віку, за винятком дотримання умов програми запобігання вагітності (описаної нижче).
 - При біполярних розладах
 - вальпроат протипоказаний під час вагітності;
 - вальпроат протипоказаний для жінок репродуктивного віку, за винятком дотримання умов програми запобігання вагітності (описаної нижче).
- Для жінок репродуктивного віку, які отримують терапію вальпроатом, може знадобитися повторна оцінка лікування, щоб перевірити дотримання умов програми запобігання вагітності (описаної нижче).

Основні елементи програми запобігання вагітності:

Лікар, який призначає цей препарат, повинен пересвідчитись, що:

- У кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні особливості пацієнтки, шляхом залучення її до обговорення, щоб забезпечити її активну участь у виборі варіантів лікування і сприяти розумінню ризиків та заходів для їх мінімізації.
- Репродуктивний потенціал оцінено у всіх пацієнток.
- Пацієнтка зрозуміла і визнала ризики виникнення вроджених вад розвитку і порушень розвитку центральної нервової системи, включаючи значимість цих ризиків для дітей, які піддавались впливу вальпроату під час внутрішньоутробного періоду.
- Пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність до початку лікування і, при необхідності, під час лікування.
- Пацієнтці надано рекомендації щодо контрацепції і їй відомо про необхідність безперервного використання ефективних методів контрацепції протягом усього періоду лікування вальпроатом.
- Пацієнтка розуміє необхідність регулярного (не менш як один раз на рік) огляду лікарем, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів.
- Пацієнтка розуміє необхідність консультації з лікарем, коли вона починає планувати вагітність, щоб вчасно забезпечити обговорення та перехід на альтернативне лікування до зачаття, а також до припинення контрацепції.
- Пацієнтка усвідомлює необхідність терміново звернутися до лікаря у разі вагітності.
- Пацієнтка отримала інформаційний буклет для пацієнта.
- пацієнтка визнала, що вона усвідомила ризики і необхідні запобіжні заходи при застосуванні вальпроату (форма щорічного інформування про ризики).

Наведені умови також стосуються сексуально неактивних жінок, якщо тільки лікар не припускає існування переконливих причин, що свідчать про відсутність ризику вагітності.

Більш детальні інструкції, пов'язані з наведеними нижче темами, представлені в Додатку до цього листа:

- застосування вальпроату дітям жіночої статі,
- необхідність виключення можливості вагітності до початку застосування вальпроату,
- використання ефективних методів контрацепції,
- щорічний перегляд лікування лікарем,
- використання форми щорічного інформування про ризики (на початку лікування і під час перегляду лікування, принаймні щорічно),
- дії у випадку планування вагітності та протягом періоду вагітності під час лікування вальпроатом,
- конкретні дії, які повинен вжити фармацевтичний працівник, наприклад забезпечити карткою пацієнта.

Відповідним чином буде оновлено інформацію про усі препарати, які містять вальпроат.

Методичні матеріали

Щоб допомогти лікарям і пацієнтам уникнути впливу вальпроату під час вагітності, розроблені матеріали для інформування медичних працівників та пацієнтів/опікунів про ризики терапії вальпроатом та спосіб застосування препарату, а саме: картка пацієнта (на зовнішньому пакуванні), інформаційний буклет для пацієнта, форма щорічного інформування про ризики та посібник для лікарів, фармацевтичних та інших медичних працівників, що надають медичну допомогу жінкам репродуктивного віку, які приймають вальпроат.

Всім жінкам репродуктивного віку, що приймають вальпроат, необхідно надавати інформаційний буклет для пацієнта та картку пацієнта. Лікарі повинні користуватись формою щорічного інформування про ризики на момент початку лікування та при кожному щорічному огляді пацієнтів, що проходять терапію вальпроатом.

Загальні положення

В 2014 році було посилено заходи інформування жінок та дівчат для попередження та обмеження застосування лікарських засобів, що містять вальпроат з метою мінімізувати ризик виникнення вад розвитку та порушень розвитку у дітей, що зазнали впливу вальпроату під час внутрішньоутробного періоду. Експерти з безпеки ЕМА та Комітет з фармаконагляду та оцінки ризику (PRAC) наразі переглянули вплив цих заходів через занепокоєння з приводу їх недостатньої ефективності, а також для підвищення обізнаності та зменшення обсягу використання вальпроату під час вагітності. Комітет з фармаконагляду та оцінки ризику визнав ці занепокоєння обґрунтованими і тому вводить нові заходи.

Ризик патологічних наслідків вагітності

Вальпроат асоційований із дозозалежним ризиком виникнення патологічних наслідків вагітності, що не залежить від прийому препарату в якості монотерапії чи в комбінації з іншими лікарськими засобами. Наявні дані свідчать про те, що протиепілептична політерапія, одним із компонентів якої є вальпроат, асоціюється з більш високим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом.

- Ризик розвитку вроджених вад становить приблизно 10%, тоді як дослідження за участі дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30-40% випадків відзначались випадки затримки розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички та порушення пам'яті.^{1,2,3,4,5}
- Коефіцієнт розумових здібностей (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7-10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів.⁶
- Наявні дані показують, що діти, які піддаються внутрішньоутробному впливу вальпроату, мають підвищений ризик розладів спектру аутизму (приблизно в три рази) та дитячого аутизму (приблизно в п'ять разів) у порівнянні з загальною досліджуваною популяцією.⁷
- Обмежені дані дозволяють вважати, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, з більшою імовірністю можуть розвинутиись симптоми синдрому порушення уваги/гіперактивності (СДУГ).⁸

Вимоги до повідомлення

Необхідно повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції до ДП «Державний Експертний Центр МОЗ України» у відповідності до положень наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898 (зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 996 від 26.09.2016).

Цей лікарський засіб підлягає додатковому контролю.

Контактні дані компанії

Якщо у Вас виникли будь-які питання або необхідна додаткова інформація, будь ласка, звертайтеся у службу з питань забезпечення медичною інформацією у ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»:

Тел: +380 44 354 20 00, факс: +380 44 354 20 00.

e-mail: Medinfo.Ukraine@sanofi.com

Додаток

Детальна інформація щодо програми запобігання вагітності

З наступною інформацією необхідно ознайомитись разом з умовами програми запобігання вагітності, які описані у наведеному вище листі.

Діти жіночої статі

- Вальпроат не рекомендовано призначати дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, якщо відсутнє відповідне альтернативне лікування.
- Лікарі, які призначають цей препарат, мають переконатись, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до лікаря-спеціаліста після того, коли у дитини, яка приймає вальпроат, з'являться менструації.
- Лікар має впевнитися, що батьки/опікуни дітей жіночої статі, у яких з'явилися менструації, отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку центральної нервової системи, включаючи значимість цих ризиків для дітей, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроатом.
- Лікар має щорічно виконувати переоцінку необхідності терапії вальпроатом та розглядати альтернативні варіанти лікування перед призначенням препарату для пацієнток, в яких почалися менструації. Якщо єдиним прийнятним засобом лікування є вальпроат, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та інших засобів профілактики вагітності. Лікар має вжити всіх заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні методи лікування до досягнення ними дорослого віку.

Аналіз на вагітність

Вагітність необхідно виключити перед початком лікування вальпроатом. Щоб виключити непередбачене застосування препарату під час вагітності, лікування вальпроатом у жінок репродуктивного віку не рекомендовано розпочинати при відсутності негативного результату аналізу на вагітність (аналіз плазми крові на вагітність), схваленого лікарем.

Контрацепція

Жінки репродуктивного віку, яким призначено вальпроат, мають використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом всього періоду лікування вальпроатом. Цим пацієнтам необхідно надати вичерпну інформацію щодо запобігання вагітності та направити їх за консультацією з питань контрацепції до лікаря, якщо вони наразі не використовують ефективні методи контрацепції. Необхідно використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції (бажано незалежну від партнера форму, наприклад внутрішньоматковий пристрій або імплант) або два взаємодоповнюючі методи контрацепції, включаючи бар'єрний метод. При виборі методу контрацепції у кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні обставини, із залученням пацієнтки у обговорення, щоб забезпечити її активну участь та дотримання вибраних запобіжних заходів. Навіть якщо у пацієнтки виявлено аменорею, вона має дотримуватись усіх порад щодо ефективної контрацепції.

Щорічні перегляди лікування лікарем

Лікар повинен щонайменше один раз на рік здійснювати перевірку терапії вальпроатом як найбільш прийнятної лікарського засобу для лікування конкретної пацієнтки. Лікар повинен обговорити з пацієнткою форму щорічного інформування про ризики на момент початку лікування і кожного щорічного перегляду та впевнитись, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію.

Планування вагітності

Для показання до застосування – епілепсії, якщо жінка планує завагітніти, лікар-спеціаліст, що має досвід лікування епілепсії, повинен здійснити переоцінку лікування вальпроатом та розглянути альтернативні методи лікування. Лікар повинен вжити всіх заходів, щоб перевести пацієнтку на відповідне альтернативне лікування до зачаття і до припинення використання контрацепції. Якщо перехід неможливий, жінка повинна отримати додаткову інформацію щодо можливих ризиків від застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб підтримати її інформоване рішення щодо планування сім'ї.

Для показання до застосування – біполярного розладу, якщо жінка планує завагітніти, вона має попередньо проконсультуватись з лікарем, який має досвід лікування біполярного розладу і зможе відмінити лікування вальпроатом або здійснити перехід на альтернативне лікування до зачаття і до припинення використання засобів контрацепції.

При вагітності

Вальпроат, як лікарський засіб для лікування біполярних розладів протипоказаний до застосування протягом періоду вагітності. Вальпроат, як лікарський засіб для лікування епілепсії, протипоказаний під час вагітності, якщо відсутнє відповідне альтернативне лікування.

Якщо жінка, яка застосовує вальпроат, завагітніє, вона негайно повинна звернутися до лікаря, щоб провести повторну оцінку лікування вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. Вірогідні тоніко-клонічні напади та епілептичний напад з гіпоксією під час вагітності можуть зумовити ризик смерті для матері і ненародженої дитини.

Якщо, незважаючи на відомі ризики від застосування вальпроату під час вагітності та після ретельного розгляду альтернативного лікування, у виняткових випадках, вагітна жінка все ж повинна отримувати вальпроат для лікування епілепсії, рекомендовано:

- Використовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька невеликих доз, які слід приймати протягом доби. Можна надавати перевагу формам випуску препарату пролонгованої дії, щоб уникнути високих пікових концентрацій препарату в плазмі.

Усім пацієнтам, які зазнали впливу вальпроату під час вагітності та їх партнерам слід звернутися до лікаря-спеціаліста з вад розвитку для оцінки та консультування стосовно впливу під час вагітності. Повинен проводитись спеціалізований пренатальний моніторинг для виявлення можливих випадків дефектів нервової трубки або інших вад розвитку. Додаткове застосування фолатів до початку вагітності може зменшити ризик дефектів нервової трубки, які можуть виникнути під час усіх вагітностей. Проте наявні докази не свідчать про те, що це не запобігає вродженим вадам розвитку або затримці розвитку через вплив вальпроату.

Фармацевтичні працівники повинні:

- Забезпечити, щоб при кожному відпуску вальпроату надавалась картка пацієнта і впевнитись, що пацієнти розуміють її зміст.
- Забезпечити, щоб надавались додаткові повідомлення щодо безпеки застосування, включаючи необхідність використання ефективних методів контрацепції.
- Рекомендувати пацієнткам не припиняти лікування вальпроатом та негайно звернутися до спеціаліста у випадку планової або підозрюваної вагітності.
- Забезпечити, щоб відпуск вальпроату здійснювався в оригінальній упаковці із попередженням на зовнішній частині упаковки. У країнах, де вальпроат може відпускатись пацієнту без упаковки, забезпечити уникнення такого відпуску. У ситуаціях, коли цього уникнути неможливо, необхідно завжди надавати копію інструкції для медичного застосування, картки пацієнта та вторинну упаковку, якщо такі наявні.

- 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.