

**Інформація про ризики
застосування вальпроату
(«ДЕПАКІН®»,
«ДЕПАКІН ХРОНО® 300 МГ»,
«ДЕПАКІН ХРОНО® 500 МГ»,
«ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300»,
«ДЕПАКІН® 400 МГ»)
у пацієнток та у вагітних жінок.**

**Контрацепція та запобігання
вагітності**

Уважно прочитайте цю брошуру перш ніж призначати вальпроат пацієнткам.

Ця брошура є частиною заходів із мінімізації ризиків Програми запобігання вагітності під час прийому вальпроату, яка спрямована на мінімізацію внутрішньоутробного впливу під час лікування вальпроатом.

ЗМІСТ

Мета цього посібника

Резюме

- 1. Інформація про вроджені вади розвитку та порушення розвитку**
 - Вроджені вади розвитку
 - Порушення розвитку
- 2. Роль медичних працівників**
- 3. Умови призначення вальпроату: програма запобігання вагітності**
- 4. Лікування пацієток із застосуванням вальпроату**
 - Перше призначення лікарського засобу пацієнту жіночої статі
 - Жінки репродуктивного віку, які не планують вагітність
 - Жінки репродуктивного віку, які планують вагітність
 - Жінки з незапланованою вагітністю
- 5. Припинення прийому вальпроату та перехід на альтернативні методи лікування**
 - Пацієнти з біполярним розладом
 - Пацієнти з епілепсією

МЕТА ЦЬОГО ПОСІБНИКА

Цей Посібник для медичних працівників (МП) є навчальним матеріалом **Програми запобігання вагітності під час прийому вальпроату**, яка призначена як для медичних працівників, так і для пацієнтів. Його метою є надання інформації про тератогенні ризики, пов'язані з застосуванням вальпроату під час вагітності, про дії, необхідні для мінімізації ризиків для ваших пацієнтів, а також для формування у вашого пацієнта належного рівня розуміння цих ризиків.

Він надає актуальну інформацію про ризики **вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи** у дітей, що зазнають внутрішньоутробного впливу вальпроату.

Характер ризику для дітей, що зазнають внутрішньоутробного впливу вальпроату, є однаковим незалежно від показань. Тому заходи з мінімізації ризику, описані в цьому Посібнику, стосуються застосування вальпроату незалежно від показань до застосування.

Медичні працівники, для яких призначено цей Посібник, включають, серед інших: неврологів та психіатрів - фахівців із лікування епілепсії або біполярного розладу, а також лікарів загальної практики, акушерів-гінекологів та фармацевтичних працівників.

Навчальні матеріали щодо призначення вальпроату, розроблені спеціально для дівчат та жінок репродуктивного віку, які отримують вальпроат, включають:

- Інформаційний буклет для пацієнта
- Щорічну форму інформування про ризики, та
- Картку пацієнта

Використовуйте цей посібник разом з інформаційним буклетом для пацієнта.

Надайте копію **Інформаційного буклета для пацієнта** всім пацієнткам, які отримують вальпроат – дівчатам та жінкам репродуктивного віку (або їх батькам/законному опікуну або особам, які здійснюють догляд за пацієнтками, якщо вони неповнолітні або не мають можливості прийняти обґрунтоване рішення).

Використовуйте **Щорічну форму інформування про ризики** та заповнюйте її належним чином на початку терапії вальпроатом, під час кожного щорічного перегляду лікування вальпроатом фахівцем та у разі настання вагітності під час лікування.

Кожного разу під час призначення вальпроату видавайте своїм пацієнткам **Картку пацієнта**.

Для неповнолітніх пацієнок або пацієнок, які не мають можливості прийняти обґрунтоване рішення, слід надавати інформацію та рекомендації щодо ефективних методів контрацепції та щодо використання вальпроату під час вагітності їх батькам/законному опікуну/особі, що здійснює догляд, та забезпечити чітке розуміння змісту наданої інформації.

Перш ніж призначати вальпроат прочитайте діючу версію інструкції для медичного застосування.

РЕЗЮМЕ

Вальпроат містить вальпроєву кислоту, яка при застосуванні під час вагітності пов'язана з:

- о Підвищеним ризиком вроджених вад розвитку
- о Підвищеним ризиком порушень розвитку

ФАХІВЦІ ТА ЛІКАРІ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ*:

Вальпроат можна призначати дівчаткам тільки у разі відсутності ефективності або непереносимості інших методів лікування. Перед початком лікування вальпроатом слід виключити вагітність. Лікування вальпроатом жінкам репродуктивного віку слід призначати тільки після отримання негативного результату аналізу на вагітність (тобто аналізу крові на вагітність), який підтверджує медичний працівник, щоб уникнути небажаного застосування лікарського засобу у період вагітності.

У разі призначення вальпроату дівчаткам, підліткам або жінкам репродуктивного віку необхідно регулярно, принаймні щороку, переглядати режим лікування.

Перше призначення лікарського засобу пацієнту жіночої статі

1. Призначати вальпроат слід тільки у разі відсутності відповідного альтернативного методу лікування.
2. Пояснити пацієнтці ризики, пов'язані з прийомом вальпроату під час вагітності.
3. Пояснити пацієнтці, що безперервне застосування ефективних методів контрацепції протягом всього курсу лікування вальпроатом є обов'язковим.
4. Попередити пацієнтку негайно зв'язатися з вами, якщо в неї виникне підозра на вагітність або вона завагітніє.

Жінки репродуктивного віку, які не планують вагітність

1. Під час кожного візиту повторно оцінювати необхідність лікування вальпроатом для вашої пацієнтки.
2. Нагадувати пацієнтці під час кожного візиту про ризики, пов'язані з застосуванням вальпроату під час вагітності.
3. Нагадувати пацієнтці під час кожного візиту про необхідність постійного застосування ефективних методів контрацепції протягом всього курсу лікування вальпроатом.
4. Нагадувати пацієнтці під час кожного візиту негайно звернутись до лікаря, якщо в неї виникне підозра на вагітність або якщо вона завагітніє.

Жінки репродуктивного віку, які планують вагітність

1. Нагадати пацієнтці про ризики, пов'язані з застосуванням вальпроату під час вагітності.
2. Припинити прийом вальпроату та перейти на інший альтернативний метод лікування, якщо це підходить для вашої пацієнтки (див. розділ 5 цього Посібника).
3. Нагадати пацієнтці, що заміна лікарського засобу вимагає часу.

4. Пояснити пацієнтці, що припиняти застосування контрацепції слід тільки після повного припинення прийому вальпроату.

Жінки з незапланованою вагітністю

1. Терміново призначити консультацію для вашої пацієнтки.
2. Пояснити, чому вона має продовжувати лікування до дня консультації.
3. Переконатися, що ваша пацієнтка та її партнер розуміють ризики, пов'язані з прийомом вальпроату, та направити їх до фахівця для подальшого консультування.
4. Припинити прийом вальпроату та перейти на інший альтернативний метод лікування, якщо це підходить для вашої пацієнтки (див. розділ 5 цього Посібника).

АКУШЕРИ-ГІНЕКОЛОГИ*:

1. Надати консультацію щодо методів контрацепції та планування вагітності.
2. Надати інформацію про ризики застосування вальпроату під час вагітності.
3. Якщо пацієнтка потребує консультації щодо вагітності, направити пацієнтку та її партнера до лікаря-спеціаліста з вад розвитку для оцінки стану та надання консультації щодо вагітності, під час якої пацієнтка зазнала впливу лікарських засобів.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРАЦІВНИКИ*:

1. Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату та перевірити, що пацієнтка розуміє її зміст.
2. Нагадати пацієнтці про належні заходи безпеки, в тому числі про необхідність застосування ефективної контрацепції.
3. Порадити пацієнткам не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря у разі планування вагітності або підозри на вагітність.

*Більш детальну інформацію див. у розділі 2 цього Посібника.

1. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ТА ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Вальпроат містить вальпроєву кислоту, діючу речовину з відомим тератогенним ефектом, що може призвести до вроджених вад розвитку. Наявні дані також свідчать, що застосування вальпроату під час вагітності може бути пов'язано з підвищеним ризиком порушень розвитку. Ці ризики коротко описані далі.

1. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Дані, отримані з двох мета-аналізів (включно з реєстрами та когортними дослідженнями), показали, що 10,73% (95% довірчий інтервал: 8,16–13,29%)¹ або 10,93% (95% довірчий інтервал: 8,91–13,13%)² дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час внутрішньоутробного періоду піддавались впливу вальпроату в монотерапії, страждають на вроджені вади розвитку. У цій популяції ризик серйозних вад розвитку є більшим, аніж для загальної популяції, де такий ризик становить приблизно 2-3%¹. Доступні дані свідчать про те, що ризик залежить від дози. Найбільший ризик спостерігається при застосуванні більш високих доз (понад 1 г на добу). На основі наявних даних не можна встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній.

Найбільш поширеними вадами розвитку є дефекти нервової трубки, лицевий дисморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи, дефекти кінцівок (у тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

2. ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Вплив вальпроату при внутрішньоутробному розвитку може спричинити небажані ефекти на розумовий та фізичний розвиток дітей. Цей ризик, ймовірно, залежить від дози, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. Точний період вагітності, під час якого існує ризик цих ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

Дослідження³⁻⁶ за участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30-40 % випадків відзначалася затримка їх раннього розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички (мовлення та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Коефіцієнт інтелекту (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 засобів⁷. Хоча роль інших факторів виключати не можна, існують докази того, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані свідчать, що у дітей, які під час внутрішньоутробного періоду піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів спектру аутизму (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні з загальною досліджуваною популяцією.⁸

Обмежені дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, із більшою ймовірністю можуть розвиватися симптоми синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ).⁹

2. РОЛЬ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ*

ФАХІВЕЦЬ (НЕВРОЛОГ, ПСИХІАТР):

- Встановити діагноз.
- Розпочати терапію після отримання негативного результату тесту на вагітність (наприклад, аналізу крові на вагітність).
- Пояснити ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, що виникли внаслідок застосування вальпроату під час вагітності, та впевнитись, що пацієнтка їх розуміє.
- Видати Інформаційний буклет для пацієнта.
- Надати консультацію щодо ефективних методів контрацепції та запобігання вагітності.
- Переглядати лікування щорічно або за необхідності.
- Замінити лікарський засіб та припинити терапію за необхідністю.
- Заповнити та підписати Щорічну форму інформування про ризик зі своєю пацієнткою:
 - о на початку лікування;
 - о під час кожного щорічного візиту;
 - о під час консультації пацієнтки щодо запланованої або незапланованої вагітності.
- У разі настання вагітності направити пацієнтку до акушера-гінеколога та лікаря-спеціаліста з вад розвитку для оцінки стану та надання консультації щодо вагітності, під час якої пацієнтка зазнала впливу лікарських засобів.

ЛІКАР ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ:

- Направити пацієнтку до відповідного фахівця для підтвердження діагнозу епілепсії або біполярного розладу та розпочати лікування.
- Забезпечити належне продовження лікування.
- Нагадати пацієнтці про щорічний візит до фахівця.
- Надати повну інформацію про ризики використання вальпроату під час вагітності та переконатись, що пацієнтка її зрозуміла.
- Надати консультації щодо ефективних методів контрацепції та запобігання вагітності.
- Направити пацієнтку до спеціаліста, якщо вона потребує консультації стосовно вагітності.
- Направити пацієнтку до фахівця для заміни лікарського засобу та припинення терапії або в разі погіршення стану.
- Видати Інформаційний буклет для пацієнта.

АКУШЕР-ГІНЕКОЛОГ, *

- Надати консультацію щодо ефективних методів контрацепції та запобігання вагітності.
- Надати повну інформацію про ризики використання вальпроату під час вагітності та забезпечити належне розуміння цієї інформації пацієнткою.
- Якщо пацієнтка консультується стосовно вагітності, направити її та її партнера до лікаря-спеціаліста з вад розвитку для оцінки стану та надання консультації щодо вагітності, під час якої пацієнтка зазнала впливу лікарських засобів.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРАЦІВНИКИ*:

- Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату та перевірити, що пацієнтка розуміє її зміст.
- Нагадати пацієнтці про належні заходи безпеки, в тому числі про необхідність застосування ефективної контрацепції.
- Впевнитися, що пацієнтка отримала Інформаційний буклет для пацієнтів.
- Порадити пацієнтці не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря у разі планування вагітності або підозри на вагітність.
- Відпускати вальпроат в оригінальній упаковці з попередженням на зовнішній упаковці.

*див. також рекомендації в розділі 4 цього Посібника.

3. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОАТУ: ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

Вальпроат – це ефективний метод лікування епілепсії та біполярного розладу.

У дітей та жінок репродуктивного віку терапію вальпроатом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії та біполярного розладу.

У дітей та жінок репродуктивного віку лікування цим препаратом слід призначати тільки у разі відсутності ефективності або непереносимості інших методів терапії.

У **дівчат та жінок репродуктивного віку** терапію вальпроатом слід розпочинати тільки після виконання умов Програми запобігання вагітності під час застосування вальпроату (наведені далі).

Умови Програми запобігання вагітності

Лікар має:

- У кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків.
- Оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток.
- Впевнитись, що пацієнтка зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування та, при необхідності, протягом лікування.
- Порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися безперервного застосування ефективних методів контрацепції* протягом усього курсу лікування вальпроатом.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розладу.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання та переходу на альтернативні методи лікування перед заплідненням та до початку припинення використання методів контрацепції.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності.
- Видати Інформаційний буклет для пацієнта.
- Впевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані з використанням вальпроату (Щорічна форма інформування про ризики).

Ці умови також стосуються жінок, які наразі не є сексуально активними, за винятком тих випадків, коли на думку лікаря існують переконливі підстави стверджувати про відсутність ризику під час вагітності.

*Необхідно використати принаймні один ефективний метод контрацепції (переважно тієї форми, що не залежить від партнера, наприклад, внутрішньоматкові засоби або імплантат) або два компліментарні методи контрацепції, у тому числі бар'єрний метод. У кожному разі під час вибору методу контрацепції слід оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення та гарантувати дотримання пацієнткою вибраних заходів. Навіть за наявності у пацієнтки аменореї, вона має дотримуватися усіх порад щодо ефективних методів контрацепції.

4. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК ВАЛЬПРОАТОМ

А.ПЕРШЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПАЦІЄНТУ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

Далі наведено дії, які слід виконати, якщо – після медичного огляду – ви вирішили вперше призначити вальпроат вашій пацієнтці. Ви маєте:

В першу чергу:

1. Підтвердити, що лікування вальпроатом підходить для вашої пацієнтки

1. Ви маєте підтвердити, що інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнткою.

2. Пояснити та переконатися, що ваша пацієнтка або її батьки/законний опікун/особа, що здійснює догляд, точно розуміли наступне:

- Перед першим призначенням препарату необхідно виключити вагітність та отримати негативний результат тесту на вагітність (наприклад, аналізу крові на вагітність), а також протягом лікування, за необхідності.
- Ризики для вагітності, пов'язані з основним захворюванням.
- Специфічні ризики, пов'язані з прийомом вальпроату під час вагітності.
- Необхідність використання ефективних методів контрацепції протягом всього курсу лікування вальпроатом, щоб попередити настання незапланованої вагітності.
- Необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем.
- Необхідність терміново звернутися до лікаря у разі настання вагітності.

3. Рекомендації для застосування вальпроату у дітей:

- Оцінити найбільш вдалий час для надання рекомендацій щодо контрацепції та запобігання вагітності (за необхідності направити пацієнтку до спеціаліста для отримання консультації).
- Пояснити ризик вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи батькам/законному опікунові/особі, що здійснює догляд (та дитині залежно від її віку).
- Пояснити батькам/законному опікунові/особі, що здійснює догляд (та дитині залежно від її віку) важливість звернення до фахівця, як тільки у дівчинки, яка отримує лікування вальпроатом, розпочнуться менструації.
- Повторно оцінити необхідність терапії вальпроатом принаймні щороку та розглянути альтернативні методи лікування у дівчат після початку менструації.
- Оцінити всі варіанти переходу дівчат на альтернативне лікування до досягнення статевої зрілості.

По-друге, ви маєте надати пацієнтці додаткову інформацію:

4. Лікарі, які призначають лікарський засіб: надати копію пацієнтці Інформаційного буклета для пацієнта або її батькам/законному опікунові/особі, що здійснює догляд.

5. Фармацевтичні працівники:

- Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату та

- перевірити, що пацієнтка розуміє її зміст.
- Порадити пацієнтці зберігати картку пацієнта.
- Нагадати пацієнтці про належні заходи безпеки, включно з необхідністю застосування ефективної контрацепції.
- Впевнитися, що пацієнтка отримала Інформаційний буклет для пацієнтів.
- Порадити пацієнткам не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря у разі планування вагітності або підозри на вагітність.
- Відпускати вальпроат в оригінальній упаковці з попередженням на зовнішній упаковці.

Заключні дії

6. Для фахівця:

- Заповнити та підписати Щорічну форму інформування про ризики з вашою пацієнткою або її батьками/законним опікуном/особою, що здійснює нагляд:
- Ця форма використовується для забезпечення того, що ваша пацієнтка повністю зрозуміла ризики та рекомендації, пов'язані з використанням вальпроату під час вагітності.
- Зберігайте копію підписаної Щорічної форми інформування про ризики в медичній картці пацієнтки (за можливості, електронну копію) та надайте копію пацієнтці або її батькам/законному опікунові/особі, що здійснює догляд.

7. Запланувати перегляд необхідності лікування, якщо ваша пацієнтка планує вагітність або може завагітніти.

Б. ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ НЕ ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ

Далі наведено дії, які слід виконати, якщо – після медичного огляду – ви вирішили повторно призначити вальпроат вашій пацієнтці. Ви маєте:

В першу чергу,

1. Підтвердити, що лікування вальпроатом підходить для вашої пацієнтки

- Ви маєте впевнитися, що інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнткою.
- Забезпечити регулярний (принаймні щорічний) перегляд терапії.

2. Пояснити та переконатися, що ваша пацієнтка зрозуміла:

- Ризики для вагітності, пов'язані з основним захворюванням.
- Ризики, пов'язані з прийомом вальпроату під час вагітності.
- Необхідність використання ефективних методів контрацепції протягом всього курсу лікування вальпроатом, щоб попередити настання незапланованої вагітності, та необхідність проведення тесту на вагітність (аналізу крові на вагітність).
- Необхідність терміново звернутися до лікаря у разі настання вагітності.
- Необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування.

3. Обговорити методи контрацепції та направити, за необхідності, на консультацію перед заплідненням.

По-друге, ви маєте надати пацієнтці додаткову інформацію:

4. Лікарі, які призначають лікарський засіб: надати пацієнтці копію Інформаційного буклета для пацієнта або її батькам/законному опікуну/особі, що здійснює догляд.

5. Фармацевтичні працівники:

- Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату та перевірити, що пацієнтка розуміє її зміст.
- Порадити пацієнтці зберігати картку пацієнта.
- Нагадати пацієнтці про належні заходи безпеки, включно з необхідністю застосування ефективної контрацепції.
- Впевнитися, що пацієнтка отримала Інформаційний буклет для пацієнтів.
- Порадити пацієнткам не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря у разі планування вагітності або підозри на вагітність.
- Відпускати вальпроат в оригінальній упаковці з попередженням на зовнішній упаковці.

Заключні дії

6. Для фахівця:

- Заповнити та підписати Щорічну форму інформування про ризики з вашою пацієнткою або її батьками/законним опікуном/особою, що здійснює нагляд:
- Ця форма використовується для забезпечення того, що ваша пацієнтка повністю зрозуміла ризики та рекомендації, пов'язані з використанням вальпроату під час вагітності.

- Зберігайте копію підписаної Щорічної форми інформування про ризики в медичній картці пацієнтки (за можливості, електронну копію) та надайте копію пацієнтці або її батькам/законному опікуну/особі, що здійснює догляд.

7. Запланувати перегляд необхідності лікування, якщо ваша пацієнтка планує вагітність.

В. ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ

В першу чергу,

1. Нагадати та переконатися, що ваша пацієнтка розуміє ризики вроджених вад та порушень розвитку

- Повідомити вашій пацієнтці, що застосування вальпроату під час вагітності може завдати серйозної шкоди здоров'ю.
- Прийом фолатів до настання вагітності може зменшити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які можуть виникнути під час всіх вагітностей. Хоча, наявні дані не вказують на те, що це сприяє запобіганню вроджених вад чи порушень, асоційованих з прийомом вальпроату¹⁰.
- Повідомити вашій пацієнтці про ризики, пов'язані з невиліковними нападами або біполярним розладом.

2. Припинити прийом вальпроату та перейти на інші альтернативні засоби лікування, якщо вони підходять:

- Прочитайте розділ 5 цього Посібника щодо припинення прийому вальпроату та переходу на альтернативні засоби лікування.
- Порадьте пацієнткам не припиняти застосування контрацепції до закінчення періоду переходу на інший препарат.
- Лікарі загальної практики мають направляти своїх пацієнток до фахівця з метою припинення терапії або переведення на інший препарат.

3. Направити своїх пацієнток до фахівця для отримання консультації перед заплідненням.

4. Порекомендувати пацієнтці звернутися до сімейного лікаря або фахівця, як тільки в неї виникне підозра на вагітність або вона завагітніє.

- Це необхідно для початку відповідного контролю вагітності.
- Це необхідно для пренатального моніторингу та виявлення можливих дефектів нервової трубки або інших вад розвитку.
- Якщо пацієнтка консультується стосовно вагітності, направити її та її партнера до лікаря-спеціаліста з вроджених вад, для оцінки стану та надання консультації щодо вагітності, під час якої пацієнтка зазнала впливу лікарського засобу.

По-друге, ви маєте надати пацієнтці додаткову інформацію:

5. Лікарі, що призначають лікарський засіб: надати пацієнтці копію Інформаційного буклета для пацієнта або її батькам/законному опікуну/особі, що здійснює догляд.

6. Фармацевтичні працівники:

- Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату та перевірити, що пацієнтка розуміє її зміст.
- Порадити пацієнтці зберігати картку пацієнта.

- Нагадати пацієнтці про належні заходи безпеки, включно з необхідністю застосування ефективної контрацепції.
- Впевнитися, що пацієнтка отримала Інформаційний буклет для пацієнтів.
- Порадити пацієнткам не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря у разі планування вагітності або підозри на вагітність.
- Відпускати вальпроат в оригінальній упаковці з попередженням на зовнішній упаковці.

Заключні дії

7. Для фахівця:

- Заповнити та підписати Щорічну форму інформування про ризики з вашою пацієнткою або її батьками/законним опікуном/особою, що здійснює нагляд:
- Ця форма використовується для забезпечення того, що ваша пацієнтка повністю зрозуміла ризики та рекомендації, пов'язані з використанням вальпроату під час вагітності.
- Зберігайте копію підписаної Щорічної форми інформування про ризики в медичній картці пацієнтки (за можливості, електронну копію) та надайте копію пацієнтці або її батькам/законному опікунові/особі, що здійснює догляд.
-

Г. ЖІНКИ З НЕЗАПЛАНОВАНОЮ ВАГІТНІСТЮ

В першу чергу,

1. **Назначити термінову консультацію з вашою пацієнткою для максимально швидкого перегляду її лікування.**
2. **Пояснити причини продовження лікування до призначеної консультації.**
 - Якщо тільки ви не зможете надати інші рекомендації на основі оціненої ситуації.
3. **Припинити лікування та перейти на інше альтернативне лікування, якщо воно підходить для вашої пацієнтки.**
 - Прочитати розділ 5 цього Посібника щодо припинення прийому вальпроату та переходу на інші методи лікування.
4. **Переконатися, що ваша пацієнтка:**
 - Повністю зрозуміла ризики, пов'язані з прийомом вальпроату, та
 - Розглядає можливість отримання додаткової консультації.
5. **Розпочати спеціалізований пренатальний моніторинг.**
 - Це необхідно для початку відповідного контролю вагітності.
 - Це необхідно для пренатального моніторингу та виявлення можливих дефектів нервової трубки або інших вад розвитку.
 - Направити пацієнтку та її партнера до лікаря-спеціаліста з вад розвитку для оцінки стану та надання консультації щодо вагітності, під час якої пацієнтка зазнала впливу лікарських засобів.
6. **Лікарі загальної практики мають направляти своїх пацієнток до фахівця з метою переведення на інший лікарський засіб або припинення терапії.**

По-друге, ви маєте надати пацієнтці додаткову інформацію:

7. **Лікарі, які призначають лікарський засіб:** надати пацієнтці копію Посібника для пацієнта або їх батькам/законному опікуну/особі, що здійснює догляд.
8. **Фармацевтичні працівники:**
 - Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату та перевірити, що пацієнтка розуміє її зміст.
 - Порадити пацієнтці зберігати картку пацієнта.
 - Нагадати пацієнтці про належні заходи безпеки.
 - Впевнитися, що пацієнтка отримала Інформаційний буклет для пацієнтів.
 - Порадити пацієнткам не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря.
 - Відпускати вальпроат в оригінальній упаковці з попередженням на зовнішній упаковці.

Заключні дії

9. Для фахівця:

- Заповнити та підписати Щорічну форму інформування про ризики з вашою пацієнткою або її батьками/законним опікуном/особою, що здійснює нагляд:
- Ця форма використовується для забезпечення того, що ваша пацієнтка повністю зрозуміла ризики та рекомендації, пов'язані з використанням вальпроату під час вагітності.
- Зберігайте копію підписаної Щорічної форми інформування про ризики в медичній картці пацієнтки (за можливості, електронну копію) та надайте копію пацієнтці або її батькам/законному опікуну/особі, що здійснює догляд.

5. ПРИПИНЕННЯ ПРИЙОМУ ВАЛЬПРОАТУ ТА ПЕРЕХІД НА АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Пацієнти з біполярним розладом

Вальпроат протипоказаний до застосування під час вагітності.

Вальпроат протипоказаний до застосування у жінок репродуктивного віку за умови невиконання вимог Програми запобігання вагітності (див. розділ 3 цього Посібника).

Якщо жінка планує вагітність, лікар, що призначає лікування, має замінити терапію на інший метод лікування. Такий перехід необхідно здійснити до запліднення та перед припиненням застосування методів контрацепції.

У разі настання вагітності, лікування вальпроатом слід припинити та замінити препарат на інший метод лікування.

Загальні положення для пацієнтів з біполярним розладом:

«У разі припинення прийому нормотимічних засобів рекомендується поступово зменшувати дозу, оскільки це зменшує ризик рецидиву».¹¹

«Тому припиняти прийом вальпроату слід поступово протягом декількох тижнів, щоб зменшити ризик раннього рецидиву. У разі гострого маніакального епізоду у вагітної жінки, яка отримує вальпроат, рекомендується набагато швидше перехресне титрування при введенні альтернативного лікарського засобу».¹²

Пацієнти з епілепсією

Вальпроат протипоказаний до застосування під час вагітності, окрім випадків, коли відповідні альтернативні методи лікування відсутні.

Вальпроат протипоказаний до застосування у жінок репродуктивного віку за умови невиконання вимог Програми запобігання вагітності (див. розділ 3 цього Посібника).

Якщо жінка планує вагітність, лікар, що має досвід лікування епілепсії, повинен повторно оцінити терапію вальпроатом та розглянути альтернативні методи лікування. Необхідно докладати всіх зусиль для переходу на відповідне альтернативне лікування перед заплідненням та до припинення використання методів контрацепції.

Якщо жінка завагітніє під час терапії вальпроатом, необхідно негайно звернутися до фахівця з метою визначення альтернативних методів лікування.

Загальні положення для пацієнтів із епілепсією:

Випущений оперативною робочою групою Комісії європейських справ Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (CEA-ILAE) та Європейської академії неврології (EAN):

- «Припинення прийому лікарського засобу зазвичай здійснюється поступово протягом декількох тижнів або місяців, що дає можливість визначити протягом періоду припинення терапії мінімальну необхідну дозу, за якої відбувається рецидив судом».
- «Заміна вальпроату на альтернативні методи лікування часто відбувається протягом принаймні 2-3 місяців. Як правило, спочатку поступово вводять новий препарат, додаючи до вальпроату. Для досягнення потенційно ефективної дози нової терапії необхідно майже 6

тижнів; після чого можна спробувати поступово зменшувати дозу вальпроату».

Якщо, незважаючи на відомі ризики застосування вальпроату під час вагітності та після ретельного розгляду альтернативних методів лікування, у виняткових випадках вагітна жінка (або жінка, яка планує вагітність) має отримувати вальпроат для контролю епілепсії, то:

- не існує граничної дози, при застосуванні якої ризик відсутній. Проте ризик вроджених вад та порушень розвитку збільшується при застосуванні вищих доз;
- слід використовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на декілька невеликих доз;
- слід використовувати лікарські форми з тривалим вивільненням порівняно з іншими лікарськими формами, щоб уникнути високих пікових концентрацій в плазмі;
- усіх пацієнок, які під час вагітності отримували терапію вальпроатом, та їх партнерів слід направляти до лікаря-спеціаліста з вроджених вад для оцінки стану та надання консультації щодо вагітності, під час якої пацієнтка зазнала впливу лікарських засобів.

Список літератури

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017