

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

ВАЛЬПРОАТИ

Важлива інформація з мінімізації ризиків вроджених вад розвитку та порушень розвитку у дітей, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно

Цей посібник є складовою розроблених для вальпроату заходів з мінімізації ризиків, та має на меті інформувати лікарів, які призначають **вальпроати**, про ризики застосування препарату у жінок дітородного віку та під час вагітності.

Посібник містить актуальну інформацію щодо ризиків порушень розвитку нервової системи у дітей, матері яких приймали вальпроат під час вагітності, та ризику вроджених вад у дітей, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно.

Цей посібник слід використовувати разом з інформаційною брошурою для пацієнтки.

Щоб дізнатися більше про вальпроат, перед його призначенням прочитайте інструкцію для медичного застосування.

ЩО ВАМ НЕОБХІДНО ЗНАТИ ПРО РИЗИКИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ У ЖІНОК

ВАЛЬПРОАТИ містять вальпроєву кислоту, активний інгредієнт з відомими тератогенними властивостями, які можуть призвести до вроджених вад розвитку. Існуючі дані також свідчать, що внутрішньоутробна дія вальпроату може бути пов'язана з підвищеним ризиком порушень розвитку у плода. Ці ризики коротко описані нижче.

1. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Дані, отримані в ході мета-аналізу (включаючи дослідження реєстрів та когортні дослідження), показали, що 10,73% дітей, матері яких страждають на епілепсію та отримували монотерапію вальпроатом протягом вагітності, мають вроджені вади розвитку (95% ДІ: 8,16-13,29). Цей показник вищий, ніж у загальної популяції, у якої ризик серйозних вад розвитку становить приблизно 2-3% [1]. Існуючі дані свідчать, що ризик залежить від дози препарату. Найбільший ризик спостерігається при застосуванні високих доз (більше 1 г на добу). Порогову дозу, нижче якої ризик відсутній, на основі наявних даних встановити неможливо.

Найбільш поширені вади розвитку включають дефекти нервової трубки, лицьовий дисморфізм, розщелини губи та піднебіння, краніостеноз, вади серця, нирок, сечостатевої системи, кінцівок (в тому числі двостороння аплазія променевої кістки) та множинні аномалії, що охоплюють різні системи організму.

2. ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Внутрішньоутробний вплив вальпроату може мати негативні наслідки у вигляді порушень психічного та фізичного розвитку дитини. Вірогідно, що ризик залежить від дози препарату, однак на основі наявних даних неможливо встановити порогову дозу, нижче якої ризик відсутній. Залишається невизначеним і точний гестаційний період ризику, тому не можна виключити вірогідність ризику протягом усієї вагітності.

Дослідження [2-5] дітей дошкільного віку, які піддавалися впливу вальпроату внутрішньоутробно, показали, що 30-40% з них відстають у ранньому розвитку – пізніше починають говорити і ходити, мають нижчі інтелектуальні здібності, обмежені мовні навички (розмова та розуміння) та проблеми з пам'яттю.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), оцінений у дітей шкільного віку (віком 6 років), матері яких під час вагітності приймали вальпроат, був у середньому на 7-10 балів нижчим, ніж у дітей, які зазнали впливу інших протиепілептичних лікарських засобів. Хоча і не можна виключити роль факторів, що викривлюють результати, існують докази, що інтелектуальні недоліки дітей, які піддавалися внутрішньоутробному впливу вальпроату, можуть бути незалежними від материнського IQ.

Дані щодо довгострокових результатів лікування досить обмежені.

Наявні дані показують, що діти, які зазнали впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають підвищений ризик розладу аутистичного спектру (приблизно в три рази) та дитячого аутизму (приблизно у п'ять разів) у порівнянні із загальною популяцією [7].

Обмежені дані свідчать, що діти, які піддавалися впливу вальпроату в утробі матері, можуть бути більш схильні до розвитку симптомів дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ)

Застосування вальпроату у жінок

А. ПЕРШЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ ДІВЧАТКАМ

Якщо після проведення медичного обстеження Ви вважаєте за потрібне призначити Вашій пацієнтці вальпроат:

- Впевніться, що лікування хворої вальпроатом є доцільним (тобто всі інші методи лікування вже випробувані і не призвели до бажаного результату).
- Обговоріть наступні питання з пацієнткою, відповідними членами її родини/опікунами:
 - ризики для вагітності, пов'язані з основним захворюванням;
 - ризики, пов'язані з лікуванням, в тому числі ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату у разі настання вагітності;
 - необхідність використання ефективних методів контрацепції для запобігання небажаної вагітності;
 - необхідність регулярного перегляду схеми лікування.
- Підберіть найвідповідніший час для надання консультацій з ефективних методів контрацепції та, за необхідності, направте пацієнтку до фахівця.
- Переконайтеся, що ваша пацієнтка/члени її родини/опікуни зрозуміли можливі наслідки терапії в разі настання вагітності та сповна усвідомлюють можливі ризики.
- Для допомоги лікарю було розроблено:
 - Інформаційний буклет для пацієнтки (додаток 1), у якому узагальнено інформацію стосовно попередження тератогенних наслідків та наведені ключові моменти проведення лікування:
 - Прочитайте його, оскільки це може допомогти Вам правильно донести інформацію до Вашої пацієнтки.
 - Один примірник надайте хворій.
- Рекомендуйте хворій негайно зв'язатися з Вами:
 - у разі настання вагітності або підозрі, що вона може бути вагітною;
 - у разі появи будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням.
- Заплануйте перегляд лікування після досягнення дівчинкою дітородного віку.

Б. ЖІНКИ ДІТОРОДНОГО ВІКУ, ЯКІ НЕ ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ

Якщо після проведення медичного обстеження Ви вважаєте за потрібне призначити вальпроат Вашій пацієнтці:

- Впевніться, що лікування вальпроатом є доцільним (тобто всі інші методи лікування вже випробувані та не призвели до бажаного результату).
- Обговоріть з пацієнткою наступні питання:
 - ризики для вагітності, що пов'язані з основним захворюванням;
 - ризики, пов'язані з лікуванням, в тому числі ризики, пов'язані із застосування вальпроату у разі настання вагітності;
 - необхідність використання ефективних методів контрацепції для запобігання небажаної вагітності;
 - необхідність регулярного перегляду схеми лікування.
- Оцініть необхідність проведення консультації перед зачаттям.
- Переконайтеся, що пацієнтка зрозуміла і сповна усвідомлює потенційні ризики для дитини при застосуванні вальпроату під час вагітності та згодна дотримуватися умов, що стосуються настання вагітності.
- Для допомоги лікарю було розроблено:
 - Інформаційний буклет для пацієнтки (додаток 1), у якому узагальнено інформацію стосовно попередження тератогенних наслідків та наведені ключові моменти проведення лікування
 - Один примірник надайте хворій.

- Рекомендуйте хворій негайно зв'язатися з Вами:
 - у разі настання вагітності або підозрі, що вона може бути вагітною;
 - у разі появи будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням.

В. ЖІНКИ ДІТОРОДНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ

- Нагадайте своїм пацієнткам про тератогенні ризики та ризики вад розвитку дитини внаслідок прийому вальпроату. При цьому також застережіть про ризики судом або біполярних розладів, якщо не застосовувати лікування.
- Переоцініть співвідношення користь/ризик терапії вальпроатом незалежно від показань для лікування:
 - Розгляньте можливість припинення лікування або перехід на застосування альтернативного лікарського засобу.
 - Якщо після ретельної оцінки користі та ризиків терапію вальпроатом буде продовжено, добову дозу рекомендується розділити на декілька малих доз – найнижчих ефективних доз, що приймають протягом дня. Краще надавати перевагу препарату з пролонгованим вивільненням.
 - Як монотерапія, так і політерапія вальпроатом пов'язані з появою вроджених вад розвитку. Існуючі дані дозволяють припустити, що комбінована протиепілептична терапія, яка включає вальпроат, пов'язана з більшим ризиком аномального результату вагітності, ніж монотерапія вальпроатом.
 - Додатковий прийом фолієвої кислоти може знизити загальний ризик появи дефектів нервової трубки, але немає підстав вважати, що цей препарат знижує ризик вроджених дефектів, пов'язаних із внутрішньоутробним впливом вальпроату.
- Розгляньте необхідність консультації Вашої пацієнтки у фахівця до зачаття.
- Переконайтеся, що пацієнтка зрозуміла і повністю усвідомлює потенційні ризики для дитини при застосуванні вальпроату під час вагітності.
 - Пацієнтці необхідно надати інформаційний буклет (додаток 1), у якому узагальнена інформація про ризики.
- Рекомендуйте Вашій пацієнтці якомога скоріше зв'язатися з сімейним лікарем у разі настання вагітності або при підозрі, що вона може бути вагітною, для початку правильного ведення вагітності, в тому числі пренатального моніторингу для виявлення можливих дефектів нервової трубки або інших вад розвитку.

Г. ЖІНКИ З НЕЗАПЛАНОВАНОЮ ВАГІТНІСТЮ

- Призначте термінову консультацію з пацієнткою, щоб якомога швидше переглянути користь та ризики застосування вальпроату.
- Порадьте продовжувати прийом препарату до моменту Вашої зустрічі з нею, якщо Ви не в змозі дати іншої рекомендації, виходячи з оцінки наявної ситуації.
 - Якщо після ретельної оцінки користі та ризиків терапію вальпроатом буде продовжено, добову дозу рекомендується розділити на декілька малих доз – найнижчих ефективних доз, що приймають протягом дня. Краще надавати перевагу препарату з пролонгованим вивільненням.
 - Як монотерапія, так і політерапія вальпроатом може викликати появу вроджених вад розвитку. Існуючі дані дозволяють припустити, що комбінована протиепілептична терапія з включенням вальпроату пов'язана з вищим ризиком аномального результату вагітності, ніж монотерапія вальпроатом.
 - Додатковий прийом фолієвої кислоти може знизити загальні ризики появи дефектів нервової трубки, але немає підстав вважати, що цей препарат знижує ризики вроджених дефектів, пов'язаних із внутрішньоутробним впливом вальпроату.
 - Впевніться, що Ваша пацієнтка:
 - повністю зрозуміла ризики застосування вальпроату під час вагітності;

- отримала інформаційний буклет для пацієнтки (додаток 1);
- Розпочніть спеціальний пренатальний моніторинг з метою виявлення можливих дефектів нервової трубки або інших вад розвитку.

Резюме

А. ПЕРШЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ ДІВЧАТКАМ

1. Поясніть можливі ризики впливу самої хвороби на ненароджену дитину та ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату під час вагітності
2. Оцініть необхідність лікування пацієнтки вальпроатом
3. Проінформуйте пацієнтку про необхідність використання ефективних методів контрацепції, як тільки це буде необхідно
4. Переконайтеся, що ваша пацієнтка отримала інформаційний буклет
5. Якщо доцільно, рекомендуйте хворій негайно зв'язатися з Вами у разі настання вагітності або при підозрі, що вона може бути вагітною.

Б. ЖІНКИ ДІТОРОДНОГО ВІКУ, ЯКІ НЕ ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ

1. Поясніть можливі ризики впливу самої хвороби на ненароджену дитину
2. Оцініть доцільність лікуванні пацієнтки вальпроатом
3. Проінформуйте пацієнтку про необхідність використання ефективних методів контрацепції
4. Переконайтеся, що Ваша пацієнтка отримала інформаційний буклет
5. Рекомендуйте хворій негайно зв'язатися з Вами у разі настання вагітності або при підозрі, що вона може бути вагітною.

В. ЖІНКИ ДІТОРОДНОГО ВІКУ, ЩО ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ

1. Поясніть можливі ризики впливу самої хвороби на ненароджену дитину, що не залежать від власне ризиків застосування вальпроату.
2. Проведіть повторну оцінку переваг та ризиків терапії хворої
3. Скоригуйте поточне лікування.
4. Рекомендуйте хворій негайно зв'язатися з Вами у разі настання вагітності або при підозрі, що вона може бути вагітною.
5. Переконайтеся, що ваша пацієнтка отримала інформаційний буклет

Г. ЖІНКИ З НЕЗАПЛАНОВАНОЮ ВАГІТНІСТЮ

1. Порадьте продовжувати прийом препарату до моменту Вашої зустрічі з пацієнткою
2. Заплануйте термінову консультацію
3. Проведіть повторну оцінку переваг та ризиків терапії хворої
4. Переконайтеся, що Ваша пацієнтка зрозуміла ризики застосування вальпроату під час вагітності
5. Переконайтеся, що Ваша пацієнтка отримала інформаційний буклет

Література

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. 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.
3. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. 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
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 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
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

Додатки

1. Інформаційний буклет для пацієнтки

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про можливі небажані реакції після реєстрації лікарських засобів є дуже важливим. Це дозволяє контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Ми просимо спеціалістів системи охорони здоров'я повідомляти про будь-які небажані реакції через державну систему звітності:

Пам'ятайте, що необхідно повідомляти про будь-які підозри на небажані реакції після використання препаратів гідрохлортіазиду.

ДП «Державний Експертний Центр МОЗ України», (044) 202-17-00.

Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Контактна інформація компанії

Якщо у Вас виникли питання або Вам необхідна додаткова інформація, Ви можете звернутися до медичного відділу компанії, що знаходиться за адресою:

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Бульвар Вацлава Гавела, 8, 03124, Київ, Україна

Тел./факс: +38 044 281 23 33 (24/7)

Електронна адреса: Safety_UA@acino.swiss

ІНФОРМАЦІЙНИЙ БУКЛЕТ ДЛЯ ПАЦІЄНТКИ

ВАЛЬПРОАТИ

Інформація у цій брошурі призначена для жінок дітородного віку (здатних завагітніти), яким було призначено вальпроат. Читайте цей буклет разом з інформацією в інструкції для медичного застосування препарату, що вкладена в упаковку з лікарським засобом, та за наявності будь-яких питань, порадьтеся з Вашим лікарем або фармацевтом.

До Вашої уваги надається багато інформації, тому, щоб обговорити її та краще зрозуміти деталі лікування, Вам рекомендується показати цей буклет друзям та членам Вашої родини.

• **Зберігайте цей буклет. Можливо, вам буде потрібно прочитати його ще раз.**

РИЗИКИ ДЛЯ МАЙБУТНЬОЇ ДИТИНИ

Застосування вальпроатів під час вагітності може бути шкідливим для майбутньої дитини. Вальпроат при його застосуванні окремо чи у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами під час вагітності має вищий ризик, ніж інші протиепілептичні препарати. Чим вища доза, тим більший ризик. При цьому застосування будь якої дози передбачає певний ризик.

Препарат здатен викликати серйозні вроджені вади та негативно впливати на подальший розвиток дитини. Вроджені дефекти включають розщелину хребта (неправильний розвиток кісток хребта); вади обличчя і черепа; вади розвитку серця, нирок, сечовивідних шляхів і статевих органів; дефекти кінцівок.

При застосуванні вальпроату під час вагітності ризик народження дитини з вродженими дефектами, які потребують лікування, вищий, ніж у інших жінок. Вальпроат використовується в медичній практиці протягом багатьох років, тому відомо, що у жінок, які застосовують вальпроат, приблизно 10 із 100 немовлят матимуть вроджені дефекти. Для порівняння: у жінок, що не страждають на епілепсію, 2-3 малюка на 100, які народилися.

За оцінками фахівців до 30-40% дітей дошкільного віку, матері яких приймали вальпроат під час вагітності, можуть мати проблеми розвитку у ранньому віці. Такі діти пізніше починають ходити та говорити, мають гірші інтелектуальні здібності, ніж у інших дітей, страждають на розлади мовлення і пам'яті.

Розлади аутистичного спектру та дитячий аутизм є найпоширенішими діагнозами серед дітей, які зазнали впливу вальпроату. Також існують свідчення, що такі діти можуть бути в групі ризику щодо появи симптомів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю.

Якщо Ви плануєте вагітність, запитайте Вашого лікаря про застосування фолієвої кислоти. Фолієва кислота здатна знижувати загальний ризик появи розщелини хребта та раннього викидня під час будь-якої вагітності. Однак, малоімовірно, що застосування фолієвої кислоти дозволить знизити ризик вроджених дефектів, пов'язаних з прийомом вальпроату.

Якщо Ви є жінкою дітородного віку, лікар може призначати Вам вальпроат тільки за умови відсутності ефекту від інших варіантів лікування.

Перед призначенням препарату лікар повинен пояснити Вам, що може статися з дитиною, якщо Ви завагітнієте під час терапії. Якщо пізніше Ви вирішите завагітніти, не можна припиняти застосування вальпроату до консультації з лікарем, необхідно узгодження плану переходу на інший лікарський засіб.

ПЕРШЕ ПРИЗНАЧЕННЯ

Якщо вальпроат Вам призначається вперше, лікар повинен пояснити Вам ризики для майбутньої дитини за умови настання вагітності під час терапії. Якщо Ви дітородного віку, необхідно переконатися у використанні ефективного методу контрацепції протягом усього лікування. Якщо Ви потребуєте консультації з питань контрацепції, поговоріть з Вашим лікарем або зверніться до клініки з планування родини.

Ключові положення:

- **Переконайтеся, що Ви використовуєте ефективний метод контрацепції**
- **Негайно повідомте Вашому лікарю, якщо Ви завагітніли або маєте підозру на вагітність.**

ПРОДОВЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗ ПЛАНУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Якщо Ви продовжуєте лікування вальпроатом та не плануєте вагітність, переконайтеся у використанні ефективного методу контрацепції. Якщо Ви потребуєте консультації з питань контрацепції, поговоріть з Вашим лікарем або зверніться до клініки з планування родини.

Ключові положення:

- **Переконайтеся у використанні ефективного методу контрацепції**
- **Негайно повідомте Вашому лікарю, якщо Ви завагітніли або маєте підозру на вагітність.**

ПРОДОВЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПЛАНУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Якщо Ви продовжуєте лікування вальпроатом та плануєте завагітніти, ні в якому разі не можна припиняти застосування препарату або контрацептивних засобів без попередньої консультації з лікарем. Перш ніж завагітніти, Ви маєте обговорити з Вашим лікарем певні дії, що мають на меті покращити перебіг вагітності та наскільки це можливо зменшити ризики для Вас та майбутньої дитини.

Ваш лікар може зменшити дозу вальпроату або призначити Вам інший препарат перед початком планування вагітності. При настанні вагітності лікарі дуже ретельно стежитимуть за перебігом Вашого захворювання (епілепсії/біполярного розладу), а також перевірятимуть розвиток майбутньої дитини.

Запитайте Вашого лікаря про застосування фолієвої кислоти під час планування вагітності. Фолієва кислота здатна зменшувати загальний ризик появи розщелини хребта та раннього викидня, який існує при будь-якій вагітності. Однак, малоімовірно, що застосування фолієвої кислоти дозволить знизити ризик вроджених дефектів, пов'язаних з прийомом вальпроату.

Ключові положення:

- **Не припиняйте застосування контрацептивних засобів до проведення консультації з лікарем щодо плану подальшого контролю стану Вашого захворювання (епілепсії/біполярного розладу), а також заходів зі зменшення ризиків для майбутньої дитини.**
- **Негайно повідомте Вашому лікарю, якщо Ви завагітніли або маєте підозру на вагітність.**

НЕЗАПЛАНОВАНА ВАГІТНІСТЬ НА ФОНІ ПРОДОВЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ

Діти, народжені від матерів, які лікувалися вальпроатом, перебувають під ризиком появи вроджених дефектів та проблем розвитку у ранньому віці. Якщо під час прийому вальпроату Ви завагітнієте або матимете підозру на вагітність, негайно зв'яжіться з Вашим лікарем. Не припиняйте застосування препарату для лікування епілепсії/біполярного розладу без вказівки лікаря.

Запитайте Вашого лікаря про застосування фолієвої кислоти. Фолієва кислота здатна зменшувати загальний ризик появи розщелини хребта та раннього викидня, який існує під час будь-якої вагітності. Однак, малоімовірно, що це дозволить знизити ризик вроджених дефектів, пов'язаних з прийомом вальпроату.

Ключові положення:

- **Негайно повідомте Вашому лікарю, якщо Ви завагітніли або маєте підозру на вагітність.**
- **Не припиняйте застосування вальпроату без вказівки лікаря.**

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про можливі небажані реакції після реєстрації лікарських засобів є дуже важливим. Це дозволяє контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Ми просимо спеціалістів системи охорони здоров'я повідомляти про будь-які небажані реакції через державну систему звітності:

Пам'ятайте, що необхідно повідомляти про будь-які підозри на небажані реакції після використання препаратів гідрохлортіазиду.

ДП «Державний Експертний Центр МОЗ України», (044) 202-17-00.

Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Контактна інформація компанії

Якщо у Вас виникли питання або Вам необхідна додаткова інформація, Ви можете звернутися до медичного відділу компанії, що знаходиться за адресою:

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Бульвар Вацлава Гавела, 8, 03124, Київ, Україна

Тел./факс: +38 044 281 23 33 (24/7)

Електронна адреса: Safety_UA@acino.swiss