

Січень 2022

ТОВ «Бауш Хелс»

Інформаційний лист для спеціалістів системи охорони здоров'я та фармацевтичних працівників
про важливі протипоказання, акцентування уваги на попередженнях та заходах щодо запобігання впливу вальпроатів під час вагітності при застосуванні лікарського засобу Конвулекс (вальпросева кислота)

Шановні спеціалісти системи охорони здоров'я!

Компанія ТОВ «Бауш Хелс» відповідно до рекомендацій Європейського медичного агентства (ЕМА) та за погодженням Державного експертного центру МОЗ України інформує Вас про важливі протипоказання, акцентування уваги на попередженнях та заходах щодо запобігання впливу вальпроатів під час вагітності.

Резюме

- Вальпроат не слід застосовувати дівчатам та жінкам репродуктивного віку, окрім випадків, якщо альтернативні методи лікування неефективні або не переносяться пацієнтом.
- У дітей, які під час внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, відмічають високий ризик виникнення серйозних порушень розвитку (в 30-40% випадків) і вроджених вад (приблизно в 10% випадків).
- Нові протипоказання стосуються вагітних жінок та жінок репродуктивного віку:
 - При епілепсії
 - вальпроат протипоказаний під час вагітності окрім випадків, коли 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;

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

- **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 лікарський засіб, повинен пересвідчитись, що:

- Можливість вагітності оцінена у всіх пацієток.
- У кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні особливості пацієтки, шляхом залучення її до обговорення, щоб забезпечити її активну участь у виборі варіантів лікування і сприяти розумінню ризиків та заходів для їх мінімізації.
- 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 повторно 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) перегляду лікування лікарем**, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів.
- Пацієнтка **розуміє необхідність консультації з лікарем, як тільки вона починає планувати вагітність**, щоб вчасно обговорити та перейти 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 та підписала **щорічну форму інформування про ризики**, що повинно бути відображено в її медичній картці.

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

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

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

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

Навчальні матеріали

Щоб допомогти лікарям і пацієнтам уникнути впливу вальпроату під час вагітності, створено навчальні матеріали про ризики терапії вальпроатом та спосіб застосування лікарського засобу, а саме:

- картка пацієнта – надаватиметься всім пацієнткам під час призначення їм вальпроату, щоб повідомити їх про ризики
- інформаційний буклет для пацієнта- надаватиметься дівчатам будь-якого віку та жінкам репродуктивного віку (або їхнім батькам/опікунам/відповідальній особі), які приймають лікарські засоби, що містять вальпроат
- посібник для фахівців охорони здоров'я, що надають медичну допомогу жінкам та дівчатам репродуктивного віку, які приймають вальпроат.
- Щорічна форма інформування про ризики - використовується лікарями на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування. Лікар повинен задокументувати, що пацієнтка визнала, що вона усвідомила ризики під час кожного щорічного візиту. Форма повинна бути підписана лікарем та пацієнткою та зроблено відповідний запис в медичній картці пацієнтки.

Загальні положення

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

Ризик патологічних наслідків вагітності

Вальпроат асоційований із додозалежним ризиком виникнення патологічних наслідків вагітності, незалежно від того, чи приймається він в якості монотерапії чи в комбінації з іншими лікарськими засобами. Наявні дані свідчать про те, що прийом вальпроату для лікування епілепсії разом із іншими лікарськими засобами асоціюється з більш високим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом:

- Ризик розвитку вроджених вад у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу, становить приблизно 10%. Дослідження за участі дітей дошкільного віку, які при

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

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.^{i,iii,iii,iv}

- Коефіцієнт розумових здібностей (IQ), що визначався у дітей 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.^v
- Наявні дані свідчать, 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.
- Обмежені дані дозволяють вважати, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, з більшою імовірністю можуть розвинути симптоми синдрому порушення уваги/гіперактивності (СДУГ).^{vii,viii}

Інформування про побічні реакції:

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року №898 (у редакції наказу МОЗ України від 26 вересня 2016 року №996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Якщо у Вас є інформація щодо виникнення побічної реакції чи відсутності ефективності при застосуванні лікарського засобу ТОВ «Бауш Хелс», Ви можете звернутись за адресою 01103 Київ, вул. Підвисоцького, 6В; за телефоном +38 093 451 68 67; за електронною адресою Pharmacovigilance.Ukraine@bauschhealth.com

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Додаток

Детальніше щодо програми запобігання вагітності

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

а. Діти жіночої статі

- Вальпроат не рекомендовано призначати дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, окрім випадків, якщо відсутнє відповідне альтернативне лікування.
- Лікарі, які призначають цей лікарський засіб, 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 лікарського засобу для пацієнок, в яких почалися менструації. Якщо єдиним прийнятним засобом лікування є вальпроат, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та інших умов програми запобігання вагітності. Лікар має вжити всіх заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні методи лікування до досягнення ними дорослого віку.

б. Тест на вагітність

Вагітність необхідно виключити перед початком лікування вальпроатом. Щоб виключити непередбачене застосування лікарського засобу під час вагітності, лікування вальпроатом у жінок репродуктивного віку не рекомендовано розпочинати за відсутності негативного результату тесту на вагітність (тест плазми крові на вагітність), схваленого лікарем.

в. Контрацепція

Жінки репродуктивного віку, яким призначено вальпроат, мають використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом всього періоду лікування вальпроатом. Таким пацієнткам 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 користувача форму, наприклад внутрішньоматковий засіб 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.

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

г. Щорічні перегляди лікування лікарем

Лікар повинен щонайменше один раз на рік здійснювати перевірку, чи терапія вальпроатом є найбільш прийнятним лікуванням для пацієнтки. Лікар повинен обговорити з пацієнткою щорічну форму інформування про ризики на момент початку лікування і під час кожного щорічного перегляду та впевнитись, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію.

д. Планування вагітності

Епілепсія

Для показання до застосування – епілепсії, якщо жінка планує вагітність, 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 припинення використання контрацепції та до зачаття. 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.

Біполярний розлад

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 припинення використання засобів контрацепції і до зачаття.

е. При вагітності

Біполярний розлад

Вальпроат, як лікарський засіб для лікування біполярного розладу, протипоказаний до застосування протягом періоду вагітності.

Епілепсія

Вальпроат, як лікарський засіб для лікування епілепсії, протипоказаний під час вагітності, окрім випадків, коли відсутнє відповідне альтернативне лікування.

Якщо жінка, яка застосовує вальпроат, завагітніє, вона повинна негайно 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 лікарського засобу пролонгованої дії, щоб уникнути високих пікових концентрацій лікарського засобу в плазмі.

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Усім пацієнтам, які зазнали впливу вальпроату під час вагітності та їх партнерам слід звернутися до лікаря-спеціаліста з тератології 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 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 упаковки (за наявності).

З повагою,

Уповноважена особа, відповідальна за

фармаконагляд



Барміна Г.О.

ⁱ Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. 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

ⁱⁱ Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43.

ⁱⁱⁱ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.

^{iv} Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7

^v Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52

^{vi} Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703

^{vii} Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15

^{viii} 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