

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Січень 2022

BAUSCH Health

ТОВ «Бауш Хелс»

ПОСІБНИК ДЛЯ ФАХІВЦІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Інформація про ризики застосування вальпроату (Конвулекс) у дівчат (будь-якого віку) та жінок репродуктивного віку

Програма запобігання вагітності під час застосування вальпроату

Уважно прочитайте цю брошуру перш ніж призначати вальпроат дівчатам (будь-якого віку) та жінкам репродуктивного віку.

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

ЗМІСТ

Мета цього посібника

- 1. Умови призначення вальпроату: програма запобігання вагітності**
- 2. Лікування дівчат (будь-якого віку) та жінок репродуктивного віку вальпроатом – дії фахівців охорони здоров'я**
- 3. Перехід на альтернативні методи лікування або припинення прийому вальпроату**
 - Пацієнти з біполярним розладом
 - Пацієнти з епілепсією
- 4. Інформація про вроджені вади розвитку та порушення розвитку**
 - Вроджені вади розвитку
 - Порушення розвитку

МЕТА ЦЬОГО ПОСІБНИКА

Цей Посібник для фахівців охорони здоров'я є навчальним матеріалом **Програми запобігання вагітності під час застосування вальпроату**.

Він надає актуальну інформацію про ризики **вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи** у дітей, матері яких застосовували вальпроат протягом вагітності. Він також описує дії, необхідні для мінімізації ризиків для ваших пацієнтів, і забезпечить належне розуміння ризику з боку вашого пацієнта.

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.

Навчальні матеріали щодо призначення вальпроату, розроблені спеціально для дівчат (будь-якого віку) та жінок репродуктивного віку, які отримують вальпроат, включають:

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

Використовуйте цей посібник разом з інформаційним буклетом для пацієнта.

1. УМОВИ 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.

Вальпроат слід застосовувати у дівчат та жінок репродуктивного віку тільки у разі відсутності ефективності або непереносимості інших методів терапії.

Жінка репродуктивного віку - жінка у період від менархе до менопаузи, яка здатна завагітніти

Терапію вальпроатом слід розпочинати тільки після виконання умов Програми запобігання вагітності під час застосування вальпроату (наведені далі).

Умов Програми запобігання вагітності необхідно дотримуватися протягом усього періоду застосування вальпроату. Це включає пацієнтів, які переходять на іншу терапію – Програму запобігання вагітності слід продовжувати до припинення прийому вальпроату.

Як імплементувати Програму запобігання вагітності

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Лікар має:

- Обговорювати ризики разом із пацієнткою (або її батьками/ опікунами/ особами, які здійснюють догляд).
- Виключити вагітність у жінок репродуктивного віку (за допомогою сироваткового тесту на вагітність) раніше, ніж буде виданий перший рецепт.
- Рекомендувати високоефективні методи контрацепції для жінок репродуктивного віку під час видачі першого рецепту.
- Заповнити Щорічну форму інформування про ризики разом із пацієнткою (або її батьками/ опікунами/ особами, які здійснюють догляд) та надати їй копію.
- Впевнитись щодо постійного використання **високоефективних методів контрацепції** всіма жінками репродуктивного віку (розглянути необхідність тестування на вагітність, якщо метод недостатньо ефективний).
- Перевірити, чи всі пацієнти мають актуальну підписану щорічну форму інформування про ризики щоразу, коли виписується повторний рецепт.
- Переконатися, що пацієнтка проходить щорічний огляд.
- Терміново проконсультувати пацієнтку (протягом днів) у разі незапланованої вагітності або якщо пацієнтка планує вагітність.
- Видати пацієнтці або її батькам/ опікунам/ особам, які здійснюють догляд) Інформаційний буклет для пацієнтки.

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.

КОНТРАЦЕПЦІЯ

Слід використовувати принаймні один високоефективний метод контрацепції (бажано незалежна від користувача форма, наприклад внутрішньоматкова спіраль або імплант) або два взаємодоповнюючі методи контрацепції, у тому числі бар'єрний метод.

При виборі методу контрацепції в кожному конкретному випадку слід враховувати індивідуальні обставини та долучати пацієнтку до обговорення, щоб гарантувати її залучення та дотримання обраних методів. Навіть якщо у неї аменорея, пацієнтка повинна дотримуватися всіх правил щодо високоефективної контрацепції.

Високоефективною контрацепцією вважаються такі методи, як зворотні контрацептиви тривалої дії, мідьвмісна внутрішньоматкова спіраль, внутрішньоматкова система з левоноргестрелом, імплантат з прогестагеном, стерилізація, кожен з яких мають рівень контрацептивних невдач менше ніж 1% при типовому використанні.

Ін'єкції, що містять прогестаген, мають типову частоту контрацептивних невдач при типовому застосуванні 6%, але це може бути пов'язано з пізнім введенням повторних ін'єкцій. Ін'єкції, що містять тільки прогестаген, можуть розглядатися як високоефективний метод, якщо повторні ін'єкції вводяться за графіком та документуються медичним працівником.

Залежні від користувача методи, такі як презерватив, ковпачок, діафрагма, комбіновані оральні контрацептиви або протизаплідні таблетки, що містять лише прогестаген, і метод контролю фертильності не вважаються високоефективними, оскільки при типовому використанні можливі

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

помилки користувача та ризику невдачі. Комбіновані оральні контрацептиви або протизаплідні таблетки, що містять лише прогестаген, при типовому застосуванні мають рівень контрацептивних невдач близько 9%. Їх необхідно застосовувати разом з бар'єрним методом контрацепції та періодично проводити тест на вагітність.

Тест може не виявити ранню вагітність, яка настала після незахищеного сексу протягом попередніх 3 тижнів. Тому жінкам слід зробити повторний тест на вагітність через 3 тижні після початку застосування нового методу контрацепції, якщо на початку існував ризик вагітності, навіть якщо перший тест був негативним.

Для дітей або пацієнок, які не здатні прийняти обґрунтоване рішення, надайте інформацію та поради щодо високоєфективних методів контрацепції та використання вальпроату під час вагітності своїм батькам/опікунам/особам, що доглядають пацієнтку, та переконайтеся, що вони чітко зрозуміли її зміст.

2. ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ (БУДЬ-ЯКОГО ВІКУ) ТА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ВАЛЬПРОАТОМ – ДІЇ ФАХІВЦІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Дії фахівця, що призначає лікарський засіб

Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку у разі невиконання вимог Програми запобігання вагітності

- Для нових пацієнтів починайте лікування вальпроатом лише у випадку, якщо інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнткою. Оцініть можливість вагітності та, якщо необхідно, обговоріть необхідність програми запобігання вагітності, якщо пацієнтка буде приймати вальпроат.
- Переконайтеся, що ви запросили на щорічний огляд всіх жінок, що беруть участь в програмі запобігання вагітності. Продовжуйте лікування вальпроатом лише у випадку, якщо інші методи лікування неефективні або не переносяться, а також вагітність виключена за допомогою негативного аналізу на вагітність.
- Обговоріть необхідність того, щоб пацієнтка брала участь у програмі запобігання вагітності, якщо вона продовжує прийом вальпроату.
- Переконайтеся, що пацієнтка розуміє ризику застосування вальпроату під час вагітності для ненародженої дитини та надайте посібник для пацієнтки.
- Переконайтеся, що вона розуміє необхідність застосування методів контрацепції під час лікування та при необхідності проходити аналіз на вагітність – наприклад якщо є підстави припускати недостатню ефективність контрацепції.
- Заповніть та підпишіть щорічну форму інформування про ризику (на початку лікування та кожного року), надайте копію пацієнтці.

Жінки репродуктивного віку, які планують вагітність

- Переконайтеся, що пацієнтка розуміє ризики застосування вальпроату під час вагітності.
- Замініть лікарський засіб на інший метод лікування. Умови програми запобігання вагітності повинні виконуватись до завершення повного переведення з вальпроату на інший лікарський засіб.
- Скажіть пацієнтці не припиняти контрацепцію, доки не здійснено переведення на інший лікарський засіб.
- Якщо заміна неможлива, зверніться за консультацією щодо можливих ризиків.

Пацієнтки з незапланованою вагітністю

- У жінок із незапланованою вагітністю терапія повинна бути змінена.
- Жінки з епілепсією, які повинні продовжувати лікування під час вагітності (тобто, якщо переведення на альтернативне лікування неможливе), повинні бути скеровані на спеціальний моніторинг.

Дії фармацевтичного працівника:

- Впевнитися, що картка пацієнта надається щоразу під час відпуску вальпроату.
- Нагадати пацієнтці про ризики для вагітності та про необхідність застосування ефективної контрацепції.
- Нагадати пацієнтці про необхідність щорічного огляду лікаря.
- Впевнитися, що пацієнтка отримала Інформаційний буклет.
- Відпускати вальпроат в оригінальній упаковці з попередженням на зовнішній упаковці. Якщо це неможливо, надавати копію інструкції для медичного застосування.
- Порадити пацієнтці зберігати картку пацієнта.
- Якщо жінка репродуктивного віку не знає про необхідність контрацепції і не відвідувала лікаря протягом останнього року, видати їй лікарський засіб та направити до свого лікаря.
- Порадити пацієнткам не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря у разі планування вагітності або підозри на вагітність.

3. Перехід на альтернативні методи лікування або припинення прийому вальпроату

Пацієнти з біполярним розладом

Вальпроат протипоказаний при вагітності.

Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку за умов невиконання програми запобігання вагітності при застосуванні вальпроату (див. розділ 1 посібника).

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Якщо жінка планує завагітніти, лікар повинен призначити пацієнтці інше лікування.

Переведення на інший лікарський засіб слід здійснити до зачаття і до припинення контрацепції.

Умови програми запобігання вагітності продовжують застосовуватися, доки не завершиться переведення з вальпроату на інший лікарський засіб.

Якщо жінка завагітніла, вальпроат необхідно замінити на інший лікарський засіб та припинити його застосування.

Загальні рекомендації для пацієнтів з біполярним розладом:

«Якщо нормотимик потрібно відмінити, рекомендується поступово зменшувати дозу, оскільки це зменшує ризик рецидиву»²

«Таким чином, застосування вальпроату слід припинити поступово протягом кількох тижнів, щоб зменшити ранняй рецидив. У разі гострого маніакального епізоду у вагітної жінки, яка приймає вальпроат, рекомендується набагато швидше перехресне титрування під час при введенні альтернативного лікарського засобу».³

Пацієнти з епілепсією

Вальпроат протипоказаний під час вагітності, якщо немає відповідного альтернативного лікування.

Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку за умови невиконання вимог програми запобігання вагітності (див. розділ 1 посібника).

Якщо жінка планує вагітність, фахівець з досвідом лікування епілепсії повинен повторно оцінити терапію вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. Слід докласти всіх зусиль, щоб перейти на відповідне альтернативне лікування до зачаття і до припинення контрацепції.

Умови програми запобігання вагітності продовжують застосовуватися, доки не завершиться переведення з вальпроату на інший препарат.

Якщо жінка завагітніла під час застосування вальпроату, її необхідно негайно звернутись до спеціаліста для розгляду альтернативних варіантів лікування.

Загальні рекомендації для пацієнтів з 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 мінімальну необхідну дозу, за якої відбувається рецидив судом протягом періоду припинення терапії».
- «Заміна вальпроату на альтернативні методи лікування загалом 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 відмінити вальпроат».

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:

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

- 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, які застосовувати протягом доби;
- слід використовувати лікарські форми з тривалим вивільненням порівняно з іншими лікарськими формами, щоб уникнути високих пікових концентрацій в плазмі;
- усіх пацієнток, які під час вагітності отримували терапію вальпроатом, та їх партнерів слід направляти до лікаря-спеціаліста, що має досвід в пренатальній медицині.

4. 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.

ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Дані, отримані з мета-аналізів (включно з реєстрами та когортними дослідженнями), показали, що 10,73% (95% довірчий інтервал: 8,16–13,29%) 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%⁴. 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.

Внутрішньоутробний вплив вальпроату також може призвести до одностороннього або двостороннього порушення слуху або глухоти, які можуть бути необоротними.⁵

Добавки фолієвої кислоти можуть зменшити загальний ризик дефектів нервової трубки, але є докази того, що вона не знижує ризик вроджених вад, асоційованих з внутрішньоутробним впливом вальпроату.

ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

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

Дослідження⁶⁻⁹ 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.

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (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 засобів¹⁰. 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.¹¹

Наявні дані з іншого популяційного дослідження свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, із більшою ймовірністю можуть розвиватися симптоми синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) (приблизно в 1,5 рази) у порівнянні із дітьми, що не зазнали впливу вальпроату.¹²

Список літератури

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), "Medicines with teratogenic potential: What is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?", Drug Safety Update, 21 March 2019.
2. Malhi GS, 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.
3. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on valproate – EMA/679681/2017.
4. 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.
5. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Oct;113: 192-7.
6. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010 October;51(10):2058–65.
7. Cummings C, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96:643–647.
8. Meador K, et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM*. 2009;360(16):1597–1605.
9. Thomas SV, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour*. 2008;(13):229–236.
10. 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):244–252.
11. Christensen J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–1703.
12. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/ hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open*. 2019;2(1): e186606.

Дані матеріали є навчальними і не є рекламою

Надайте копію **Інформаційного буклета для пацієнтки** 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, що міститься на сайті Державного реєстру лікарських засобів України за посиланням: <http://drlz.com.ua>.

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 препарату 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