

## **ПОСІБНИК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ**

# **Інформація про ризики застосування лікарських засобів, що містять ВАЛЬПРОАТ (Депакін®, Депакін Хроно® 300 мг, Депакін Хроно ® 500 мг, Депакін® Ентерік 300) для лікування пацієнтів жіночої статі та вагітних**

## **Контрацепція та запобігання вагітності**

Уважно прочитайте цей посібник перш ніж призначати вальпроат пацієнткам.

Цей посібник є частиною заходів із мінімізації ризиків Програми запобігання вагітності під час прийому вальпроату, яка спрямована на мінімізацію внутрішньоутробного впливу

# **ЗМІСТ**

## **Мета цього посібника**

## **Резюме**

### **1. Інформація про вроджені вади розвитку та порушення розвитку нервової системи**

- Вроджені вади розвитку
- Порушення розвитку нервової системи

### **2. Роль медичних працівників**

### **3. Умови призначення вальпроату: Програма запобігання вагітності**

### **4. Лікування пацієнок 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 застосування вальпроату та перехід на альтернативне 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, застосуванні якої під час вагітності пов'язане з:

- Підвищеним ризиком вроджених вад розвитку
- Підвищеним ризиком порушень розвитку нервової системи

### **ФАХІВЦІ ТА ЛІКАРІ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ\*:**

Вальпроат можна призначати пацієнтам жіночої статі 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 нервової системи. Ці ризики коротко описані далі.

## 1. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Метааналіз (включно з реєстрами та когортними дослідженнями) показав, що близько 11 %<sup>1</sup> дітей жінок з епілепсією, які перебували на монотерапії вальпроатами під час вагітності, мали серйозні вроджені вади розвитку. Це більше, ніж ризик серйозних вад розвитку у загальній популяції (близько 2–3 %). Ризик серйозних вроджених вад розвитку у дітей після внутрішньоутробного впливу терапії кількома протиепілептичними лікарськими засобами, до якої входить вальпроат, вищий, ніж при терапії кількома протиепілептичними лікарськими засобами, до якої не входить вальпроат. Цей ризик є дозозалежним при монотерапії вальпроатом, і наявні дані свідчать про те, що він є дозозалежним при терапії кількома протиепілептичними лікарськими засобами, до якої входить вальпроат. Однак не можна встановити порогову дозу, нижче якої не існує жодного ризику. 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 білатеральна аплазія 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<sup>2</sup>;
- вад розвитку очей (включно з колобомою, мікрофтальмом), про які повідомлялося у зв'язку з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

## 2. ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Дані свідчать, що вплив вальпроату в період внутрішньоутробного розвитку може спричинити небажані ефекти на розумовий та фізичний розвиток дітей, що зазнали впливу. Ризик порушень розвитку нервової системи (включно з ризиком аутизму), ймовірно, залежить від дози при монотерапії вальпроатом, але порогова доза, нижче якої ризик відсутній, не може бути встановлена на підставі наявних даних. При призначенні вальпроату разом з іншими протиепілептичними лікарськими засобами під час вагітності також значно підвищувалися ризики порушень розвитку нервової системи в дитини у порівнянні з таким у дітей із загальної популяції або народжених від нелікованих матерів з епілепсією.

Точний період вагітності, під час якого існує ризик цих ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

При застосуванні вальпроату у вигляді монотерапії дослідження<sup>3-6</sup> 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 засобів<sup>7</sup>. 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 популяційного дослідження показують, що в дітей з анамнезом внутрішньоутробного впливу вальпроату існує підвищений ризик розладу аутистичного спектру (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) порівняно з популяцією без впливу в дослідженні.<sup>8</sup>

Наявні дані іншого популяційного дослідження показують, що діти, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату, мають підвищений ризик розвитку симптомів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) (приблизно в 1,5 рази) порівняно з популяцією без впливу в дослідженні<sup>9</sup>.

## 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:
  - на початку лікування;
  - під час кожного щорічного візиту;
  - 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 консультиється 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. УМОВИ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОАТУ: ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

Вальпроат – це ефективний лікарський засіб для 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 лікарським засобом 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 випадку оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її взаємодію, обговорювати варіанти терапії та забезпечити розуміння нею ризиків та заходів, необхідних для їх мінімізації.
- 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 застосовувати 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 у разі, якщо після медичного обстеження ви вперше розглядаєте можливість призначення вальпроату своїй 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 зрозуміли наступне:

- Перед першим призначенням лікарського засобу 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 призначення вальпроату дітям жіночої статі:

- 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 опікуну/особі, що здійснює догляд (та дитині залежно від її віку).
- Пояснити батькам/законному опікуну/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 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 призначена для того, щоб упевнитись, щ 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 або може завагітніти.**

## **Б. ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ НЕ ПЛАНУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ**

Далі наведено дії, які слід виконати у разі, якщо після медичного обстеження ви вирішили повторно призначити вальпроат своїй 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 нервової системи**

- 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 вальпроату<sup>10</sup>.
- Повідомити вашій пацієнтці про ризики, пов'язані з нападами або біполярним розладом за відсутності лікування.

**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 лікарський засіб.
- Лікарі загальної практики мають направляти своїх пацієнток до фахівця з метою припинення терапії або переведення на інший лікарський засіб.

**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 опікуну/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 опікунові/особі, що здійснює догляд.

## 5. ПРИПИНЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ВАЛЬПРОАТУ ТА ПЕРЕХІД НА АЛЬТЕРНАТИВНЕ 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 має призначити пацієнтці інший лікарський засіб. Такий перехід необхідно здійснити до запліднення та перед припиненням застосування методів контрацепції.

У разі настання вагітності, лікування вальпроатом слід припинити та замінити лікарський засіб на інший.

#### **Загальні положення для пацієнтів з біполярним розладом:**

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

«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».<sup>12</sup>

### 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.

**Інформація щодо інформування про побічні реакції:**

Про усі підозрювані побічні реакції просять повідомляти у Державний експертний центр МОЗ України.

Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»: вул. Антона Цедіка 14, м. Київ, 03057. Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Якщо у Вас виникли будь-які питання або необхідна додаткова інформація щодо лікарського засобу, будь ласка, звертайтеся у службу з питань забезпечення інформацією у ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: тел.: +380 44 354 20 00, e-mail: [Medinfo.Ukraine@sanofi.com](mailto:Medinfo.Ukraine@sanofi.com).

Про побічні ефекти Ви також можете повідомити компанію компанію ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» за адресою: [Pharmacovigilance-UA@sanofi.com](mailto:Pharmacovigilance-UA@sanofi.com).

*Депакін®, сироп, 57,64 мг/мл; № 1: по 150 мл у флаконі. РП № UA/3817/01/01. Наказ МОЗ України №777 від 06.04.2020 (зі змінами).*

*Депакін Хроно® 300 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії, по 300 мг; № 100 (50x2). РП № UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України №1327 від 02.07.2021 (зі змінами).*

*Депакін Хроно® 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг № 30. РП № UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України №1820 від 16.08.2019 (зі змінами).*

*Депакін® Ентерік 300, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг № 100 (10x10). РП № UA/2598/02/01. Наказ МОЗ України №7 від 05.01.2017 (зі змінами).*

*Актуальні версії інструкцій для медичного застосування за посиланням: <http://www.drlz.com.ua>, last access: 06.09.2022.*

---

## Список літератури

1. 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
2. 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.
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. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard 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
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