

Информация за рисковете, свързани с валпроат при пациенти от женски пол и бременни жени.

Контрацепция и предпазване от бременност

Прочетете внимателно настоящото Ръководство преди да предпишете валпроат на пациенти от женски пол.

Това Ръководство представлява мярка за минимизиране на риска и е част от Програмата за предпазване от бременност, целяща да сведе до минимум експозицията на валпроат по време на бременност.

Информация относно употребата на валпроат ще бъде налична и онлайн на адрес <уеб страница>

Depakine 400 mg powder and solvent for solution for injection

Deapakine 500 mg gastro-resistant tablets

Depakine 57,64 mg/ml syrup

Depakine Chrono 300 mg prolonged-release tablets

Depakine Chrono 500 mg prolonged-release tablets

Convulex 100 mg/ml solution for injection/ infusion

Convulex 300 mg gastro-resistant capsules, soft

Convulex 500 mg gastro-resistant capsules, soft

Convulex 50 mg/ml syrup

Convulex chrono 300 mg prolonged-release tablets

Convulex chrono 500 mg prolonged-release tablets

▼ Тези лекарствени продукти подлежат на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

СЪДЪРЖАНИЕ

Цел на настоящото Ръководство

Резюме

1. Информация за вродени малформации и нарушения в развитието

- Вродени малформации
- Нарушения в развитието

2. Ролята на различните медицински специалисти

3. Условия за предписването на валпроат: Програма за предпазване от бременност

4. Лечение на пациенти от женски пол с валпроат

- Пациентки от женски пол – първо предписване
- Жени с детероден потенциал, които не планират бременност
- Жени с детероден потенциал, които планират бременност
- Жени с непланирана бременност

5. Преминаване на алтернативно лечение или преустановяване на валпроат

- Пациенти с биполлярно разстройство
- Пациенти с епилепсия

ЦЕЛ НА НАСТОЯЩОТО РЪКОВОДСТВО

Настоящото Ръководство за медицински специалисти е обучителен материал, част от **Програмата за предпазване от бременност при употреба на валпроат**, която е насочена както към медицинските специалисти, така и към пациентите.

Неговата цел е да предостави информация за тератогенните рискове, свързани с употребата на валпроат по време на бременност, действията, необходими за минимизиране на рисковете за Вашите пациентки, както и да се гарантира тяхното адекватно разбиране на риска.

То предоставя актуална информация за рисковете от **вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система** при деца, изложени на валпроат по време на бременност.

Естеството на рисковете при деца с експозиция на валпроат по време на бременност е еднакво, независимо от показанието, за което е предписан валпроат. Следователно мерките за минимизиране на риска, описани в настоящото Ръководство, се отнасят до употребата на валпроат независимо от показанието.

Медицинските специалисти, към които е насочено това Ръководство, включват, но не се ограничават до: специалисти, участващи в лечението на епилепсия или биполарно разстройство, общопрактикуващи лекари, акушер-гинеколози и фармацевти.

Обучителните материали за употреба на валпроат, разработени специално за момичета и жени с детероден потенциал, лекувани с валпроат, включват:

- Ръководство за пациента,
- Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска, и
- Карта на пациента.

Използвайте настоящото Ръководство заедно с Ръководството за пациента.

Вие трябва да предоставите копие от **Ръководството за пациента** на всички Ваши пациентки, лекувани с валпроат - момичета и жени с детероден потенциал (или техните родители/законен настойник или полагащите грижи при пациенти, които са непълнолетни или не са способни да вземат информирано решение).

Вие трябва да използвате **Годишния формуляр за потвърждаване осъзнаването на риска** и редовно да документирате тази употреба при започване на лечение с валпроат, по време на всяко ежегодно преоценяване на лечението с валпроат от съответния специалист и в случай на всяка бременност, която би могла да възникне по време на лечението.

Вие трябва да предоставяте **Карта на пациента** на Вашите пациентки при всяко отпускане на валпроат.

При пациенти, които са непълнолетни или не са способни да вземат информирано решение, Вие трябва да предоставите информация и съвети за ефективни методи за контрацепция и за употребата на валпроат по време на бременност на техните родители/законен настойник/полагащите грижи като се уверите, че те ясно разбират съдържанието им.

Моля, прочетете най-актуалната версия на Кратката характеристика на продукта, публикувана на сайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (<http://bda.bg/bg/регистрации/кратки-характеристики-на-продуктите>), преди да предпишете валпроат. В случай, че желаете да имате Кратка характеристика на продукта на хартия за някой от засегнатите лекарствени продукти, моля свържете се с представителите на ПРУ, чиито данни за контакт са посочени в края на това Съобщение.

РЕЗЮМЕ

Валпроат съдържа валпроева киселина, която, когато се прилага по време на бременност, се свързва с:

- Повишен риск от вродени малформации.
- Повишен риск от нарушения в развитието.

СПЕЦИАЛИСТИ И ОБЩОПРАКТИКУВАЩИ ЛЕКАРИ*:

Лечение с валпроат може да се започне при деца от женски пол, само когато другите лечения са неефективни или не се понасят добре.

Преди началото на лечението с валпроат трябва да се изключи бременност. Не трябва да се започва лечение с валпроат при жени с детероден потенциал без отрицателен резултат от тест за бременност (напр. кръвен тест за бременност), потвърден от лекар, за да се изключи нежеланата употреба по време на бременност.

Ако решите да лекувате деца от женски пол, юноши или жени с детероден потенциал с валпроат, лечението трябва да се преценява редовно, поне веднъж годишно.

Пациенти от женски пол – първо предписване

1. Започнете валпроат, само ако няма подходящо алтернативно лечение,
2. Обяснете на пациентката рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност,
3. Обяснете на Вашата пациентка, че прилагането на ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат е задължително,
4. Посъветвайте Вашата пациентка да се свърже спешно с Вас, ако смята, че може да е бременна или ако е бременна.

Жени с детероден потенциал - непланиращи бременност

1. При всяко посещение извършвайте преоценяване дали лечението с валпроат все още е подходящо за пациентката,
2. При всяко посещение напомняйте на пациентката за рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност,
3. Напомнете на Вашата пациентка, че прилагането на ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат е задължително,
4. При всяко посещение напомняйте на Вашата пациентка да се свърже незабавно с вас, ако смята, че може да е бременна или ако забременее.

Жени с детероден потенциал - планиращи бременност

1. Напомнете на пациентката за рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност,
2. Преустановете лечението с валпроат и преминете към друго алтернативно лечение, ако това е подходящо за Вашата пациентка (вижте точка 5 от това Ръководство),
3. Напомнете на Вашата пациентка, че преминаването към алтернативно лечение отнема време,

4. Обяснете на Вашата пациентка, че контрацепцията трябва да бъде спряна едва след пълното преустановяване на употребата на валпроат.

Жени с непланирана бременност

1. Планирайте спешна консултация с Вашата пациентка,
2. Обяснете защо тя трябва да продължи с лечението си до датата на консултацията,
3. Уверете се, че пациентката и нейния партньор са разбрали рисковете, свързани с валпроат, и ги насочете към специалист за допълнително консултиране,
4. Преустановете лечението с валпроат и преминете към друго алтернативно лечение, ако това е подходящо за Вашата пациентка (вижте точка 5 от това Ръководство).

АКУШЕР-ГИНЕКОЛОЗИ*:

1. Консултирайте пациентката относно методите за контрацепция и планирането на бременността,
2. Предоставете информация относно рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност,
3. Когато пациентката се консултира по въпроси, свързани с бременността, насочете пациентката и нейния партньор към специалист с опит в тази област за оценка и консултиране относно наличната бременност.

ФАРМАЦЕВТИ*:

1. Уверете се, че Картата за пациента се предоставя при всяко отпускане на валпроат и че пациентката разбира съдържанието ѝ,
2. Напомнете на пациентката за посланията за безопасност, включително необходимостта от ефективна контрацепция,
3. Посъветвайте пациентката да не преустановява лечението с валпроат и спешно да се свърже с лекаря си при планирана или подозирана бременност.

* Повече подробности можете да намерите в точка 2 от това Ръководство.

1. ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВРОДЕНИ МАЛФОРМАЦИИ И НАРУШЕНИЯ В РАЗВИТИЕТО

Валпроат съдържа валпоева киселина - активна съставка с известни тератогенни ефекти, които могат да доведат до вродени малформации. Наличните данни показват също, че експозицията *in utero* на валпроат може да бъде свързана с повишен риск от нарушения на развитието. Тези рискове са описани накратко по-долу.

1. ВРОДЕНИ МАЛФОРМАЦИИ

Данни от мета-анализ (включително регистри и кохортни изпитвания) показват, че 10,73% (95% доверителен интервал: 8,16 - 13,29%)¹ до 10,93% (95% доверителен интервал: 8,91 - 13%) от децата на жени с епилепсия с експозиция на монотерапия с валпроат по време на бременност, имат вродени малформации. Това представлява по-голям риск за сериозни малформации в сравнение с общата популация, при която рискът е равен на приблизително 2 - 3%.¹ Наличните данни показват, че рискът зависи от дозата. Рискът е най-голям при по-високи дози (над 1 g дневно). Прагова доза, под която не съществува риск, не може да бъде установена въз основа на наличните данни.

Най-често срещаните видове малформации включват дефекти на невралната тръба, лицев дисморфизъм, цепка на устните и небцето, краниостеноза, дефекти на сърцето, бъбреците и пикочополовата система, дефекти на крайниците (включително двустранна аплазия на радиуса) и множество аномалии, засягащи различни системи на тялото.

2. НАРУШЕНИЯ НА РАЗВИТИЕТО

Експозицията *in utero* на валпроат може да има неблагоприятно въздействие върху умственото и физическото развитие на деца, подложени на експозиция. Рискът изглежда зависим от дозата, но въз основа на наличните данни не може да се установи прагова доза, под която не съществува риск. Точният гестационен период на риска от тези ефекти е несигурен и не може да се изключи възможността от риск, независимо кога настъпва експозицията по време на бременността.

Изпитвания³⁻⁶ при деца в предучилищна възраст показват, че до 30-40% от децата с анамнеза за експозиция *in utero* на валпроат демонстрират забавяне в ранното развитие, като например по-късно проговаряне и прохождение, занижени интелектуални способности, лоши езикови умения (говорене и разбиране) и проблеми с паметта.

Коефициентът на интелигентност (intelligence quotient, IQ), измерен при деца в училищна възраст (на 6-годишна възраст) с анамнеза за експозиция *in utero* на валпроат, е със средно 7 - 10 пункта по-нисък от този при децата с експозиция на други антиепилептични средства⁷. Въпреки че ролята на смущаващите фактори не може да бъде изключена, при деца с експозиция на валпроат съществуват доказателства, че рискът от интелектуално увреждане може да не бъде зависим от майчиния IQ.

Има ограничени данни за дългосрочните резултати.

Наличните данни показват, че децата с анамнеза за експозиция *in utero* на валпроат са в повишен риск от аутистично спектърно нарушение (приблизително трикратно) и детски аутизъм (приблизително петкратно) в сравнение с общата популация в изпитването⁸.

Ограничените данни показват, че децата с анамнеза за експозиция *in utero* на валпроат по-често могат да развият симптоми на разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (ADHD - attention deficit/hyperactivity disorder)⁹.

2. РОЛЯТА НА РАЗЛИЧНИТЕ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ*

СПЕЦИАЛИСТИ:

- Диагностициране.
- Започване на лечение след отрицателен резултат от тест за бременност (кръвен тест за бременност).
- Обяснете рисковете от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система, свързани с употребата на валпроат по време на бременност и се уверете в разбирането на пациентката.
- Предоставете Ръководство за пациента *<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат при жени с детероден потенциал и рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност ще бъде налична на онлайн на адрес <уебстраница>>*.
- Консултирайте пациентката по отношение на ефективната контрацепция и предпазването от бременност.
- Ежегодно преоценяване на лечението и специална оценка на лечението при необходимост.
- Преминаване към друго лечение и преустановяване.
- Попълнете и подпишете Годишния формуляр за потвърждаване осъзнаването на риска съвместно с Вашата пациентка при:
 - започване на лечението,
 - всяка ежегодна визита,
 - консултиране на пациентката по отношение на планирана или непланирана бременност.
- В случай на бременност с експозиция на валпроат се обърнете към специалист за проследяване на бременността за оценка и консултиране относно експонираната бременност.

ОБЩОПРАКТИКУВАЩ ЛЕКАР:

- Насочете пациентката към съответния специалист за потвърждаване на диагнозата епилепсия или биполарно разстройство и започване на лечение.
- Осигурете подходящо продължаване на лечението.
- Напомнете на пациентката за ежегодното посещение при специалист.
- Предоставете пълна информация за рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност и се уверете в разбирането на пациентката.
- Консултирайте относно ефективната контрацепция и предпазването от бременност.
- Насочете пациентката към нейния специалист за консултация, свързана с бременност.
- Насочете пациентката към нейния специалист за преминаване към друго лечение или преустановяване на лечението или ако състоянието ѝ се влоши.
- Предоставете Ръководство за пациента *<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат при жени с детероден потенциал и рисковете, свързани с*

употребата на валпроат по време на бременност ще бъде налична на онлайн на адрес <уебстраница>.

АКУШЕР-ГИНЕКОЛОЗИ:

- Консултирайте относно ефективната контрацепция и предпазването от бременност.
- Предоставете пълна информация относно рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност и се уверете в разбирането на пациентката.
- Насочете пациентката към нейния специалист, когато тя се консултира с Вас относно бременност.

ФАРМАЦЕВТИ:

- Уверете се, че Картата за пациента се предоставя при всяко отпускане на валпроат и че пациентката разбира съдържанието ѝ.
- Напомнете на пациентката за посланията за безопасност, включително необходимостта от ефективна контрацепция.
- Уверете се, че пациентката е получила Ръководство за пациента и **<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат при жени с детероден потенциал и рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност ще бъде налична на онлайн на адрес <уебстраница>.>**
- Посъветвайте пациентката да не спира лечението с валпроат и спешно да се свърже с лекаря си при планирана или подозирана бременност.
- Отпускайте валпроат в оригиналната опаковка с предупреждение на вторичната опаковка. Разопаковането трябва да се избягва. В случаи, когато това не може да бъде избегнато, винаги предоставяйте копие от Листовката, Карта на пациента и вторичната опаковка, ако това е възможно.

*вижте също препоръките в точка 4 от настоящото Ръководство.

3. УСЛОВИЯ ЗА ПРЕДПИСВАНЕ НА ВАЛПРОАТ: ПРОГРАМА ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА БРЕМЕННОСТ

Валпроат е ефективно лечение на епилепсия и биполярно разстройство.

При деца от женски пол и жени с детероден потенциал лечението с валпроат трябва да бъде започнато и проследявано от специалист с опит в лечението на епилепсия или биполярно разстройство.

Валпроат не трябва да се използва при деца от женски пол и жени с детероден потенциал, освен когато другите лечения са неефективни или не се понасят добре.

Лечение с валпроат може да бъде започнато при **момичета и жени с детероден потенциал**, само ако те отговарят на условията на Програмата за предпазване от бременност (описана по-долу) при употреба на валпроат.

Условия на Програмата за предпазване от бременност

Предписващият лекар трябва да гарантира, че:

- индивидуалните обстоятелства са задължително оценявани във всеки отделен случай, като пациентката трябва да бъде включена в дискусията, за да се осигури ангажираността ѝ, да се обсъдят терапевтичните възможности и да се гарантира нейното разбиране на рисковете и необходимите мерки за свеждане на рисковете до минимум.
- потенциалът за настъпване на бременност е оценен при всички пациентки от женски пол.
- пациентката е разбрала и потвърдила, че осъзнава рисковете от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция *in utero* на валпроат.
- пациентката разбира необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечението и по време на лечението, както е необходимо.
- пациентката е консултирана по отношение на контрацепцията и е в състояние да се съобрази с необходимостта от използване на ефективна контрацепция*, без прекъсване по време на целия период на лечение с валпроат.
- пациентката разбира необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство.
- пациентката разбира необходимостта да се консултира със своя лекар веднага щом планира бременност, за да се осигури своевременно обсъждане и преминаване към алтернативни възможности за лечение преди зачеване и преди да се прекрати контрацепцията.
- пациентката разбира необходимостта от спешна консултация със своя лекар в случай на бременност.
- пациентката е получила Ръководството за пациента.
- пациентката потвърждава, че е разбрала рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на валпроат (Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска).

Тези условия се отнасят и за жени, които понастоящем не са сексуално активни, освен когато предписващият лекар смята, че съществуват убедителни причини да се посочи, че няма риск от настъпване на бременност.

*Трябва да се използва най-малко един ефективен метод за контрацепция (за предпочитане независима от потребителя форма, като например вътрематочна спирала или имплант), или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. Индивидуалните обстоятелства трябва да се оценяват при всеки отделен случай, когато се избира метод на контрацепция, като пациентката трябва да се включи в обсъждането, за да се гарантира нейната ангажираност и спазването на избраните мерки. Даже да има аменорея, тя трябва да спазва всички съвети за ефективна контрацепция.

4. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТКИ С ВАЛПРОАТ

А. ПАЦИЕНТКИ ОТ ЖЕНСКИ ПОЛ – ПЪРВО ПРЕДПИСВАНЕ

Необходимо е да направите следното, ако след медицинска оценка обмисляте да предпишете валпроат на Вашата пациентка за първи път. Вие трябва:

Първо

1. Уверете се, че лечението с валпроат е подходящо за Вашата пациентка

- Необходимо е да се уверите, че другите лечения са неефективни или не се понасят добре.

2. Обяснете и се уверете, че Вашата пациентка или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи разбират напълно следното:

- Преди първото предписване трябва да се изключи бременност чрез отрицателен резултат от тест за бременност (кръвен тест за бременност) и след това, ако е необходимо.
- Рисковете при бременност, свързани с основното заболяване.
- Специфичните рискове, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Необходимостта да се използва ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат, за да се избегне непланирана бременност.
- Необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението на пациентката от специалист.
- Необходимостта от спешна консултация с нейния лекар в случай на бременност.

3. Препоръки при предписване на валпроат на деца от женски пол:

- Оценете най-подходящото време за консултиране по отношение на контрацепция и предпазване от бременността (при необходимост, насочете Вашата пациентка за консултация към специалист).
- Обяснете на родителите/законния настойник/полагащите грижи риска от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система (и на детето в зависимост от възрастта ѝ).
- Обяснете на родителите/законния настойник/полагащите грижи (и на детето в зависимост от възрастта ѝ) необходимостта да се свържат със специалист веднага след като детето от женски пол, което приема валпроат, получи менархе.
- Преоценявайте ежегодно нуждата от терапия с валпроат и обмислете алтернативни възможности за лечение при деца от женски пол, получили менархе.
- Оценете всички възможности детето от женски пол да премине на алтернативно лечение, преди да е навършило пълнолетие.

На второ място вие трябва да предоставите на Вашата пациентка допълнителна информация:

4. Предписващи лекари: предоставете копие от Ръководство за пациента на Вашата пациентка или на нейните родители/законен настойник/полагащите грижи

5. Фармацевти:

- Уверете се, че Картата за пациента се предоставя при всяко отпускане на валпроат и че пациентката разбира съдържанието ѝ.
- Посъветвайте пациентката да пази Картата на пациента.
- Повторете посланията за безопасност, включително необходимостта от ефективна контрацепция.
- Уверете се, че пациентката е получила Карта на пациента и **<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат ще бъде налична онлайн на адрес <уебстраница>>**.
- Посъветвайте пациентките да не преустановяват лечението с валпроат и спешно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.
- Отпускайте Валпроат в оригиналната опаковка с предупреждение на вторичната опаковка. Разопаковането трябва да се избягва. В случаи, когато това не може да бъде избегнато, винаги предоставяйте копие от Листовката, Карта на пациента и вторичната опаковка, ако това е възможно.

На последно място

6. За специалиста:

- Попълнете и подпишете Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска с Вашата пациентка или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.
- Този формуляр има за цел да гарантира, че Вашата пациентка е разбрала напълно рисковете и препоръките, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Съхранявайте копие от подписания Годишен формуляр за потвърждаване на риска в медицинската документация на пациентката (ако е възможно, електронно копие) и дайте копие на пациента или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.

7. Планирайте да преразгледате нуждата от лечение, ако пациентката Ви планира да забременее или когато тя е способна да забременее

Б. ЖЕНИ С ДЕТЕРОДЕН ПОТЕНЦИАЛ, КОИТО НЕ ПЛАНИРАТ БРЕМЕННОСТ

Необходимо е да направите следното, ако след медицинска оценка обмисляте да подновите предписването на валпроат на Вашата пациентка Вие трябва:

Първо

1. Уверете се, че лечението с валпроат е подходящо за Вашата пациентка

- Необходимо е да се уверите, че другите лечения са неефективни или не се понасят добре.
- Осигурете редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението.

2. Обяснете и се уверете, че Вашата пациентка разбира

- Рисковете при бременност, свързани с основното заболяване.
- Рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Необходимостта от прилагането на ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат с цел избягване на непланирана бременност и обмислете тест за бременност (кръвен тест за бременност), ако е необходимо.
- Необходимостта от спешна консултация с нейния лекар в случай на бременност.
- Необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението.

3. Обсъдете методи за контрацепция и ако е необходимо, насочете пациентката за консултация преди настъпване на бременност.

На второ място вие трябва да предоставите на Вашата пациентка допълнителна информация:

4. Предписващи лекари: предоставете копие от Ръководство за пациента на Вашата пациентка или на нейните родители/законен настойник/полагащите грижи

5. Фармацевти:

- Уверете се, че Картата за пациента се предоставя при всяко отпускане на валпроат и че пациентката разбира съдържанието ѝ.
- Посъветвайте пациентката да пази Картата на пациента.
- Повторете посланията за безопасност, включително необходимостта от ефективна контрацепция.
- Уверете се, че пациентката е получила Карта на пациента и **<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат ще бъде налична на адрес <уебстраница>>.**
- Посъветвайте пациентките да не спират лечението с валпроат и спешно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.
- Отпускайте Валпроат в оригиналната опаковка с предупреждение на вторичната опаковка. Разопаковането трябва да се избягва. В случаи, когато това не може да бъде избегнато, винаги предоставяйте копие от Листовката, Карта на пациента и вторичната опаковка, ако това е възможно.

На последно място

6. За специалиста:

- Попълнете и подпишете Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска с Вашата пациентка или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.
- Този формуляр има за цел да гарантира, че Вашата пациентка е разбрала напълно рисковете и препоръките, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Съхранявайте копие от подписания Годишен формуляр за потвърждаване осъзнаването на риска в медицинската документация на пациентката (ако е възможно, електронно копие) и дайте копие на пациента или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.

7. Планирайте да преразгледате нуждата от лечение, ако пациентката ви планира да забременее.

В. ЖЕНИ С ДЕТЕРОДЕН ПОТЕНЦИАЛ, КОИТО ПЛАНИРАТ БРЕМЕННОСТ

На първо място

1. Напомнете и се уверете, че Вашата пациентка разбира рисковете от вродени дефекти и нарушения в развитието

- Информирайте Вашата пациентка, че те могат да причинят тежка инвалидност при употреба на валпроат по време на бременност.
- Приемането на добавки с фолиева киселина преди бременността може да намали риска от дефекти на невралната тръба, които могат да се появят при всяка бременност. Наличните данни обаче, не предполагат, че фолиевата киселина предотвратява появата на вродени дефекти или малформации поради експозиция на валпроат ¹⁰.
- Също така информирайте Вашата пациентка относно рисковете, свързани с нелекувани пристъпи или биполарно разстройство.

2. Ако е възможно, преустановете употребата на валпроат и преминете към алтернативни възможности за лечение:

- Почетете точка 5 от настоящото Ръководство във връзка с преминаването към друго лечение или преустановяването употребата на валпроат.
- Посъветвайте Вашата пациентка да не преустановява приема на валпроат до преминаването към друго лечение.
- За преминаване към друго лечение и преустановяване на употребата на валпроат общопрактикуващите лекари трябва да насочват своите пациентки към специалист.

3. Насочете Вашата пациентка за консултация със специалист преди да пристъпи към зачеване.

4. Инструктирайте Вашата пациентка да проведе спешна консултация със своя общопрактикуващ лекар и специалист при подозирана или потвърдена бременност.

- Това е необходимо, за да се започне адекватно проследяване на бременността.
- Това включва пренатален мониторинг за откриване на възможна поява на дефекти на невралната тръба или други малформации.
- Когато пациентката се консултира по въпроси, свързани с бременността, насочете пациентката и нейния партньор към специалист за оценка и консултиране относно експонираната бременност.

На второ място Вие трябва да предоставите на Вашата пациентка допълнителна информация:

6. Предписващи лекари: предоставете копие от Ръководство за пациента на Вашата пациентка или на нейните родители/законен настойник/полагащите грижи

7. Фармацевти:

- Уверете се, че Картата за пациента се предоставя при всяко отпускане на валпроат и че пациентката разбира съдържанието ѝ.
- Посъветвайте пациентката да пази Картата на пациента.
- Повторете посланията за безопасност, включително необходимостта от ефективна контрацепция.
- Уверете се, че пациентката е получила Карта на пациента и **<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат ще бъде налична онлайн на адрес <уебстраница>>.**
- Посъветвайте пациентките да не спират лечението с валпроат и спешно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.
- Отпускате Валпроат в оригиналната опаковка с предупреждение на вторичната опаковка. Разопаковането трябва да се избягва. В случаи, когато това не може да бъде избегнато, винаги предоставяйте копие от Листовката, Карта на пациента и вторичната опаковка, ако това е възможно.

На последно място

8. За специалиста:

- Попълнете и подпишете Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска с Вашата пациентка или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.
- Този формуляр има за цел да гарантира, че Вашата пациентка е разбрала напълно рисковете и препоръките, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Съхранявайте копие от подписания Годишен формуляр за потвърждаване на риска в медицинската документация на пациентката (ако е възможно, електронно копие) и дайте копие на пациента или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.

Г. ЖЕНИ С НЕПЛАНИРАНА БРЕМЕННОСТ

На първо място

1. **Планирайте спешна консултация с Вашата пациентка, за да преоцените лечението ѝ възможно най-скоро**
2. **Обяснете защо тя трябва да продължи лечението си до срещата си с Вас**
 - Освен ако не сте в състояние да дадете друг съвет въз основа на Вашата оценка на ситуацията.
3. **Ако е възможно, преустановете употребата на валпроат и преминете на алтернативни възможности за лечение**
 - Почетете точка 5 от настоящото Ръководство във връзка с преминаването или преустановяването употребата на валпроат.
4. **Уверете се, че Вашата пациентка:**
 - е разбрала напълно рисковете, свързани с валпроат,
 - обмислете допълнително консултиране.
5. **Започнете специализиран пренатален мониторинг.**
 - Това е необходимо, за да се започне адекватно проследяване на бременността
 - Това включва пренатален мониторинг за откриване на възможна поява на дефекти на невралната тръба или други малформации
 - Пациентката и нейния партньор трябва да бъдат насочени към специалист за оценка и консултиране относно експонираната бременност.
6. **За преминаване към друго лечение и преустановяване на употребата общопрактикуващите лекари трябва да насочват своите пациентки към специалист**

На второ място Вие трябва да предоставите на Вашата пациентка допълнителна информация:

7. **Предписващи лекари:** предоставете копие от Ръководство за пациента на Вашата пациентка или на нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.
8. **Фармацевти:**
 - Уверете се, че Картата за пациента се предоставя при всяко отпускане на валпроат и че пациентката разбира съдържанието ѝ.
 - Посъветвайте пациентката да пази Картата на пациента.

- Повторете посланията за безопасност, включително необходимостта от ефективна контрацепция.
- Увчете се, че пациентката е получила Карта на пациента и **<напомнете, че онлайн информацията за употреба на валпроат ще бъде налична онлайн на адрес <уебстраница>>.**
- Посъветвайте пациентките да не спират лечението с валпроат и спешно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.
- Отпускате валпроат в оригиналната опаковка с предупреждение на вторичната опаковка. Разопаковането трябва да се избягва. В случаи, когато това не може да бъде избегнато, винаги предоставяйте копие от Листовката, Карта на пациента и вторичната опаковка, ако това е възможно.

На последно място

9. За специалиста:

- Попълнете и подпишете Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска с Вашата пациентка или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.
- Този формуляр има за цел да гарантира, че Вашата пациентка е разбрала напълно рисковете и препоръките, свързани с употребата на валпроат по време на бременност.
- Съхранявайте копие от подписания Годишен формуляр за потвърждаване осъзнаването на риска в медицинската документация на пациентката (ако е възможно, електронно копие) и дайте копие на пациента или нейните родители/законен настойник/полагащите грижи.

5. ПРЕМИНАВАНЕ КЪМ ДРУГО ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ ПРИЕМА НА ВАЛПРОАТ

Пациенти с биполярно разстройство

Валпроат е противопоказан за употреба по време на бременност.

Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако не са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременността (вижте точка 3 от настоящото Ръководство).

Ако дадена жена планира да забременее, предписващият лекар трябва да превключи пациента на друго лечение. Преминаването трябва да се постигне преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията.

Ако дадена жена забременее, лечението с валпроат трябва да бъде преустановено и да се премине на друго лечение.

Общи съображения при пациенти с биполярно разстройство:

„Ако се налага оттегляне на стабилизаторите на настроението, се препоръчва дозата да се намали бавно, тъй като това намалява риска от рецидив.“¹¹

„Поради тази причина валпроат трябва да бъде преустановен постепенно в продължение на няколко седмици, за да се намали ранния рецидив. В случай на остър маниакален епизод при бременна жена, приемаща валпроат, се препоръчва много по-бързо кръстосано намаляване на дозата до преминаване към алтернативно лечение.“¹²

Пациенти с епилепсия

Валпроат е противопоказан за употреба по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение.

Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако не са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременността (вижте точка 3 от настоящото Ръководство).

За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоцени от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията.

Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоцени лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности.

Общи съображения при пациенти с епилепсия:

Издадени от Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) и European Academy of Neurology (EAN):

- „Оттеглянето от определено лекарство обикновено се извършва постепенно в продължение на няколко седмици до месеци, което дава възможност за идентифициране на

вероятната минимална необходима доза при евентуално възникване на пристъп по време на оттегляне на лекарството”.

- „Преминването от валпроат към алтернативно лечение обикновено се извършва в продължение на най-малко 2 - 3 месеца. Новото лекарство обикновено се въвежда постепенно като добавка към валпроат. Постигането на потенциално ефективна доза от новото лечение може да отнеме до 6 седмици; след това може да се направи опит за постепенно оттегляне от валпроат”.

Ако, въпреки известните рискове с валпроат при бременност и след внимателно обмисляне на алтернативно лечение, при изключителни обстоятелства бременната жена (или жена, която планира да забременее) трябва да получава валпроат за епилепсия:

- Няма прагова дозата, която да не се асоциира с риск. Въпреки това рискът от вродени дефекти и нарушения в развитието е по-висок при по-големи дози.
- Използвайте най-ниската ефективна доза и разделете дневната доза валпроат на няколко малки дози, които трябва да се приемат през целия ден.
- Употребата на лекарствена форма с удължено освобождаване може да е за предпочитане пред други лекарствени форми, за да се избегнат високи максимални плазмени концентрации.
- Всички пациентки с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист за оценка и консултиране относно налична бременност.

Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция за този лекарствен продукт чрез национална система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303. София

Р. България

тел.: +359 2 8903 417

факс: +359 2 8903 434

e-mail: bda@bda.bg



www.bda.bg/Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

Представител на ПРУ:

Санофи България ЕООД

1784 София, бул. „Цариградско шосе“ 90,
България

тел. 02/ 970 53 00; BG-Medical-Info@sanofi.com

Лекарствени продукти

Depakine 400 mg powder and solvent for solution for injection

Depakine 500 mg gastro-resistant tablets

Depakine 57,64 mg/ml syrup

Depakine Chrono 300 mg prolonged-release tablets

Depakine Chrono 500 mg prolonged-release tablets

Представител на ПРУ:

Джи Ел Фарма ГМБХ ТП

1404 София, бул. „България“ 102, България

Тел.: 02/ 493 2000; office@gl-pharma.bg

Лекарствени продукти

Convulex 100 mg/ml solution for injection/ infusion

Convulex 300 mg gastro-resistant capsules, soft

Convulex 500 mg gastro-resistant capsules, soft, меки

Convulex 50 mg/ml syrup

Convulex chrono 300 mg prolonged-release tablets

Convulex chrono 500 mg prolonged-release tablets

Литература

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017