

Матеріали є навчальними і не призначені для реклами

---

## **ПОСІБНИК ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

**Інформація про ризики застосування лікарських засобів, що містять  
ВАЛЬПРОАТИ**

**(ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО, ВАЛЬПРОКОМ 500 ХРОНО)**

**Для лікування дітей і підлітків жіночої статі та жінок з репродуктивним  
потенціалом, а також чоловіків з репродуктивним потенціалом**

---

Уважно прочитайте цей посібник перед тим, як призначати лікарські засоби, що містять вальпроати дівчатам (будь-якого віку), жінкам та чоловікам з репродуктивним потенціалом

Цей посібник є складовою розроблених для лікарських засобів, що містять вальпроати заходів з мінімізації ризиків *Програми з запобігання вагітності*, метою якої є мінімізація впливу вальпроатів на плід під час вагітності.

Він також включає інформацію про ризики застосування вальпроатів для пацієнтів-чоловіків.

*Актуальні версії інструкцій для медичного застосування лікарських засобів:*

*ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг; №100(10x10) №30 (10x3) №10(10x1), РП № UA/2169/01/01.*

*ВАЛЬПРОКОМ 500 ХРОНО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг; №10(10x1) №30 (10x3) №60(10x6), РП № UA/2169/01/02.*

*знаходяться за посиланням: <http://www.drlz.com.ua>*

## ЗМІСТ

---

1. Умови для призначення вальпроатів: програма запобігання вагітності .....	3
2. Спеціалісти, що призначають вальпроати дітям та підліткам жіночої статі і жінкам з репродуктивним потенціалом, які хворіють на епілепсію.....	4
3. Дії лікаря загальної практики (сімейного лікаря):.....	5
4. Спеціалісти, які призначають вальпроати жінкам з репродуктивним потенціалом, які хворіють на біполярний розлад .....	6
5. Дії лікаря загальної практики (сімейного лікаря):.....	8
6. Акушери-гінекологи, акушерки, медсестри, що працюють із дітьми та підлітками жіночої статі й жінками з репродуктивним потенціалом, які застосовують вальпроати. ....	8
7. Дії фармацевтичних працівників.....	9
8. Інформація про вроджені вади розвитку та порушення розвитку нервової системи.....	9
8.1. Вроджені вади розвитку .....	9
8.2. Порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру ...	10
9. Ризик для дітей, народжених від батьків, які отримували вальпроати протягом 3 місяців до зачаття .....	10
Список літератури.....	11

## МЕТА ПОСІБНИКА

Цей Посібник для спеціалістів системи охорони здоров'я є навчальним матеріалом *Програми запобігання вагітності під час прийому вальпроатів*, яка призначена як для медичних працівників, так і для пацієнтів. Його метою є надання інформації про тератогенні ризики, пов'язані з застосуванням вальпроатів 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 порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу, а також у дітей, народжених від чоловіків, які застосовували вальпроати протягом 3 місяців до зачаття.

Характер ризику для дітей, що зазнають внутрішньоутробного впливу вальпроатів, є однаковим незалежно від показань. Тому заходи з мінімізації ризиків, описані в цьому посібнику, стосуються застосування вальпроатів незалежно від показань до застосування.

Навчальні матеріали щодо призначення вальпроатів, розроблені спеціально для дівчат (будь-якого віку), жінок з репродуктивним потенціалом та чоловіків, які отримують вальпроати, включають:

- *Посібник для спеціалістів системи охорони здоров'я*
- *Посібник для пацієнтів (жіночої і чоловічої статей);*
- *Форми щорічного інформування про ризики (для пацієнтів жіночої і чоловічої статі);*
- *Картка пацієнта (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі).*

Використовуйте *Посібник для спеціалістів системи охорони здоров'я* разом із *Посібником для пацієнтів*.

## РЕЗЮМЕ

---

Вальпроати містять вальпроєву кислоту, застосування якої під час вагітності пов'язане з:

- Підвищеним ризиком вроджених вад розвитку.
- Підвищеним ризиком порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру.

Вальпроати можна призначати пацієнтам жіночої статі тільки у разі відсутності ефективності або непереносимості інших методів лікування. Перед початком лікування вальпроатами слід виключити вагітність. Лікування вальпроатами жінкам з репродуктивним потенціалом слід призначати тільки після отримання негативного тесту на вагітність, щоб уникнути небажаного застосування лікарського засобу у період вагітності.

У разі призначення вальпроатів дітям та підліткам жіночої статі або жінкам з репродуктивним потенціалом необхідно регулярно, принаймні щороку, переглядати режим лікування.

## 1. УМОВИ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОАТІВ: ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

---

Вальпроати – це ефективний лікарський засіб для лікування епілепсії та біполярного розладу. У дівчат та жінок репродуктивного віку терапію вальпроатами потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії та біполярного розладу.

Дітям, підліткам жіночої статі та жінкам з репродуктивним потенціалом лікування цим лікарським засобом слід призначати тільки у разі відсутності ефективності або непереносимості інших методів терапії.

**Дітям, підліткам жіночої статі та жінкам з репродуктивним потенціалом** терапію вальпроатами слід розпочинати тільки після виконання умов Програми запобігання вагітності під час застосування вальпроатів (докладніше читайте в Інструкції для медичного застосування. З інструкцією можна ознайомитися на сайті Державного реєстру лікарських засобів України, за посиланням <http://www.drlz.com.ua>).

***Умови Програми запобігання вагітності:***

- оцінюйте потенційну ймовірність настання вагітності у пацієнтки;
- пояснюйте ризики вроджених вад розвитку й порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу;
- проводьте аналіз на вагітність до початку й під час лікування, за потреби;
- консультуйте з питань необхідності ефективної контрацепції протягом усього лікування;
- пояснюйте необхідність планування вагітності;
- пояснюйте необхідність термінової консультації з лікарем у разі настання вагітності;
- регулярно (принаймні раз на рік) перевіряйте ефективність лікування у спеціаліста;
- надавайте Посібник для пацієнтів.
- заповнюйте Форму щорічного інформування про ризики разом з пацієнтом на початку лікування та під час щорічного огляду.

***Що ви повинні робити, якщо ви лікуєте дитину/підлітка жіночої статі, яка приймає вальпроати:***

- Поясніть їй або її батькам/опікунам (залежно від віку) ризики вроджених вад розвитку й порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу.
- Поясніть їй або її батькам/опікунам важливість звернення до спеціаліста, щойно в неї почнеться менархе.
- Щойно в неї почнеться менархе, принаймні щороку переглядайте необхідність лікування вальпроатами і розглядайте альтернативні варіанти лікування.
- Докладіть зусиль, щоб перевести її на альтернативне лікування до того, як вона досягне повноліття

## **2. СПЕЦІАЛІСТИ, ЩО ПРИЗНАЧАЮТЬ ВАЛЬПРОАТИ ДІТЯМ ТА ПІДЛІТКАМ ЖІНОЧОЇ СТАТІ І ЖІНКАМ З РЕПРОДУКТИВНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЕПІЛЕПСІЮ**

**Первинне призначення вальпроатів:**

Тільки якщо:

- інші методи лікування є неефективними або погано переносяться;
- тест на вагітність негативний (для жінок з репродуктивним потенціалом).

**Поновлення застосування вальпроатів:**

- Не планує вагітність;
- Переглядайте лікування принаймні раз на рік.

**При епілепсії вальпроати протипоказані під час вагітності, за винятком випадків, коли немає відповідної альтернативи**

- У кожному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати їй 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 порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроатів.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування та, при необхідності, протягом лікування.
- Порадити пацієнтці застосовувати ефективні методи контрацепції (бажано внутрішньоматкової спіралі, або імплантату, або двох взаємодоповнюючих методів, включаючи бар'єрний):
  - навіть якщо в пацієнтки аменорея;
  - безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатами;
  - незалежно від рівня сексуальної активності.
- Пояснить, що застосування контрацепції слід припинити лише після повного припинення застосування вальпроатів.
- 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.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності.
- Пацієнтка не повинна припинити застосування вальпроатів і має негайно звертатися до вас за консультацією.
- Видати Посібник для пацієнтів.

### **Спеціально для дітей та підлітків жіночої статі**

- Пояснюйте батькам/опікунам (і дітям залежно від їхнього віку) ризики виникнення вроджених вад розвитку й порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу.
- Пояснюйте батькам/опікунам (і дітям, залежно від їхнього віку) важливість звернення до спеціаліста, щойно в дівчинки, яка застосовує вальпроати, настає менархе.
- Визначайте найбільш оптимальний час для надання рекомендацій щодо контрацепції.
- Переглядайте необхідність терапії вальпроатами принаймні раз на рік.
- Докладайте зусиль для переведення дітей та підлітків жіночої статі на альтернативне лікування до того, як вони досягнуть повноліття.
- Пояснить, що якщо вона думає, що вагітна, або завагітніє, вона не повинна припинити застосовувати вальпроати і має негайно звертатися до вас.

### **3. ДІЇ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ):**

- 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 застосування вальпроату під час вагітності та переконатись, що пацієнтка її зрозуміла.
- Надати консультації щодо ефективних методів контрацепції та запобігання вагітності (розглянути необхідність тестування на вагітність, якщо метод недостатньо ефективний).
- 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 Посібник для пацієнтів.

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.

#### 4. СПЕЦІАЛІСТИ, ЯКІ ПРИЗНАЧАЮТЬ ВАЛЬПРОАТИ ЖІНКАМ З РЕПРОДУКТИВНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ, ЯКІ ХВОРЮТЬ НА БІПОЛЯРНИЙ РОЗЛАД

##### Первинне призначення вальпроатів:

Тільки якщо:

- інші методи лікування є неефективними або погано переносяться;
- тест на вагітність негативний.

##### Поновлення застосування вальпроатів:

- Не планує вагітність;
- Переглядайте лікування принаймні раз на рік.

#### **При біполярному розладі вальпроати протипоказані під час вагітності**

- У кожному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати їй 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 порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроатів.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення тесту на вагітність перед початком лікування та, при необхідності, протягом лікування.
- Порадити пацієнтці застосовувати ефективні методи контрацепції (бажано внутрішньоматкової спіралі, або імплантату, або двох взаємодоповнюючих методів, включаючи бар'єрний):
  - навіть якщо в пацієнтки аменорея;
  - безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатами;
  - незалежно від рівня сексуальної активності.
- Пояснить, що застосування контрацепції слід припинити лише після повного припинення застосування вальпроатів.

- 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.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності.
- Пацієнтка не повинна припиняти застосування вальпроатів і має негайно звертатися до вас за консультацією.
- Видати Посібник для пацієнтів.

### **Спеціально для дітей та підлітків жіночої статі**

- Пояснюйте батькам/опікунам (і дітям залежно від їхнього віку) ризики виникнення вроджених вад розвитку й порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу.
- Пояснюйте батькам/опікунам (і дітям, залежно від їхнього віку) важливість звернення до спеціаліста, щойно в дівчинки, яка приймає вальпроати, настає менархе.
- Визначайте найбільш оптимальний час для надання рекомендацій щодо контрацепції.
- Переглядайте необхідність терапії вальпроатами принаймні раз на рік.
- Докладайте зусиль для переведення дітей та підлітків жіночої статі на альтернативне лікування до того, як вони досягнуть повноліття.
- Поясніть, що якщо вона думає, що вагітна, або завагітніє, вона не повинна припиняти застосовувати вальпроати і має негайно звертатися до вас.

### **Призначення лікарського засобу жінкам**

- При плануванні вагітності - перехід на альтернативне лікування до зачаття.
- Пацієнтка не повинна припиняти застосування вальпроатів і має негайно звертатися до вас за консультацією при незапланованій вагітності.
- Впевнитись, що пацієнтка зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроатів.
- Поясніть, що застосування контрацепції слід припинити лише після повного припинення застосування вальпроатів.
- Застосування вальпроатів слід припинити поступово протягом кількох тижнів, щоб зменшити ймовірність раннього рецидиву<sup>1</sup>.
- Припинення застосування вальпроатів:
  - перехід на альтернативне лікування: рекомендовано швидке перехресне титрування під час проведення альтернативного лікування<sup>2</sup>.
- Скеруйте вашу пацієнтку і її партнера до:
  - гінеколога/акушера
  - спеціаліста з досвідом роботи у сфері тератології для проведення відповідного моніторингу вагітності (включно з пренатальним моніторингом для виявлення можливих дефектів нервової трубки або інших вад розвитку).

## 5. ДІЇ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ):

- Надати повну інформацію про ризики застосування вальпроату під час вагітності та переконатись, що пацієнтка її зрозуміла.
- Надати консультації щодо ефективних методів контрацепції та запобігання вагітності (розглянути необхідність тестування на вагітність, якщо метод недостатньо ефективний).
- 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.
- Щорічний перегляд прогресу лікування біполярного розладу у свого спеціаліста.
- Пояснить, що якщо вона думає, що вагітна, або завагітніє, вона не повинна припиняти застосовувати вальпроати і має негайно звертатися до вас.
- Видати Посібник для пацієнтів.

## 6. АКУШЕРИ-ГІНЕКОЛОГИ, АКУШЕРКИ, МЕДСЕСТРИ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ІЗ ДІТЬМИ ТА ПІДЛІТКАМИ ЖІНОЧОЇ СТАТІ Й ЖІНКАМИ З РЕПРОДУКТИВНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ВАЛЬПРОАТИ.

### Діти та підлітки жіночої статі та невагітні жінки, які застосовують вальпроати

**При епілепсії вальпроати протипоказані під час вагітності, за винятком випадків, коли немає відповідної альтернативи**

**При біполярному розладі вальпроати протипоказані під час вагітності**

- Впевнитись, що пацієнтка зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроатів.
- Порадити пацієнтці застосовувати ефективні методи контрацепції (бажано внутрішньоматкової спіралі, або імплантату, або двох взаємодоповнюючих методів, включаючи бар'єрний):
  - навіть якщо в пацієнтки аменорея;
  - безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатами;
  - незалежно від рівня сексуальної активності.
- 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.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності.
- Видати Посібник для пацієнтів.

## 7. ДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

---

- Порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції (бажано внутрішньоматкової спіралі, або імплантату, або двох взаємодоповнюючих методів, включаючи бар'єрний):
  - навіть якщо в пацієнтки аменорея;
  - безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатами;
  - незалежно від рівня сексуальної активності.
- 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.
- Впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності.
- Надайте Картку пацієнта.

## 8. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ТА ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ВКЛЮЧАЮЧИ РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ, ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВПЛИВУ

---

Вальпроат містить вальпроеву 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 порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу. Ці ризики коротко описані далі.

### 8.1. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Мета-аналіз (включно з реєстрами та когортними дослідженнями) показав, що близько 11 %<sup>3</sup> дітей жінок з епілепсією, які застосовували вальпроати у вигляді монотерапії або які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, мали серйозні вроджені вади розвитку. Це більше, ніж ризик серйозних вад розвитку у загальній популяції (близько 2–3 %). Ризик розвитку тяжких вроджених вад розвитку у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу комбінованої терапії протиепілептичними засобами, до якої входив вальпроат, вищий, ніж при комбінованій терапії протиепілептичними засобами без вальпроату. Цей ризик є дозозалежним, зокрема і при комбінованій терапії з використанням вальпроату. Проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Найбільш поширеними вадами розвитку є дефекти нервової трубки, лицевий дисморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок та сечостатевої системи, дефекти розвитку 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 незворотними<sup>4</sup>;
- вад розвитку очей (включно з колобомою, мікрофтальмом), які спостерігалися в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

Наявні дані свідчать про те, що застосування фолієвої кислоти не запобігає вродженим вадам, спричиненим впливом вальпроатів<sup>5</sup>.

## **8.2. ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ВКЛЮЧАЮЧИ РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ**

Дані свідчать, що вплив вальпроату в період внутрішньоутробного розвитку може спричинити небажані ефекти на розумовий та фізичний розвиток дітей, що зазнали впливу. Ризик порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу, ймовірно, залежить від дози при монотерапії вальпроатом, але встановити граничне значення дози, нижче якої ризик відсутній, не вдається. При призначенні вальпроату разом з іншими протиепілептичними лікарськими засобами під час вагітності також значно підвищувалися ризики порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру 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>6-9</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>10</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>12</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>11</sup>.

## **9. РИЗИК ДЛЯ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД БАТЬКІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВАЛЬПРОАТИ ПРОТЯГОМ 3 МІСЯЦІВ ДО ЗАЧАТТЯ**

---

Ретроспективне обсерваційне дослідження електронних медичних карт, проведене в трьох країнах Північної Європи, вказує на підвищений ризик розвитку порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру у дітей (віком від 0 до 11 років), народжених від чоловіків, які отримували вальпроати протягом 3 місяців до зачаття, у порівнянні з тими, хто застосовував ламотриджин або леветирацетам.

Порівняння ризику розвитку порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру у дітей, народжених від чоловіків, які отримували вальпроати протягом 3 місяців до зачаття, та у дітей, народжених від чоловіків, які отримували ламотриджин або леветирацетам:

- група вальпроатів - 4.0%-5.6%;
- група монотерапії ламотриджином/ леветирацетамом - 2.3%-3.2%.

Об'єднане співвідношення ризиків для порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, отримане загалом в результаті мета-аналізу даних, становив 1,50 (95 %: 1,09–2,07).

Через обмеження дослідження неможливо визначити, який із досліджуваних підтипів порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру (розлади аутистичного спектру, порушення інтелектуального розвитку, комунікативні розлади, синдром дефіциту уваги / гіперактивності, рухові розлади) сприяє загальному підвищеному ризику розвитку порушення нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру). Ризик для дітей, народжених від чоловіків, які припинили застосування вальпроатів принаймні за 3 місяці до зачаття (тобто, якщо новий сперматогенез відбувається без впливу вальпроатів), невідомий.

### **Дії для спеціалістів та сімейних лікарів у веденні, лікуванні або догляді за чоловіками з репродуктивним потенціалом з епілепсією або біполярним розладом**

Поясніть/нагадайте й переконайтеся, що пацієнт знає про:

- Потенційний ризик виникнення порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру в дітей, народжених від чоловіків, які отримували вальпроати протягом 3 місяців до зачаття;
- Немає даних про цей потенційний ризик для дітей, народжених від батьків, які застосовували вальпроати більше ніж через 3 місяці після припинення лікування (тобто, якщо новий сперматогенез відбувся без впливу вальпроатів).
- Як запобіжний захід принаймні раз на рік обговорюйте з пацієнтом необхідність:
  - ефективної контрацепції, зокрема для партнерки, під час застосування вальпроатів та протягом 3 місяців після припинення лікування;
  - не бути донором сперми під час лікування та протягом 3 місяців після його припинення;
  - консультування з лікарем для обговорення альтернативних варіантів лікування, щойно пацієнт почне планувати стати батьком дитини й до припинення застосування контрацепції;
  - щоб пацієнт і його партнерка звернулися до лікаря за консультацією у разі настання вагітності, якщо він приймав вальпроати протягом 3 місяців до зачаття.
- Видати Посібник для пацієнтів.

### ***Інформація щодо інформування про побічні реакції***

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу.

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua>.

### ***Контакти ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»***

*У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарських засобів, просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.*

*E-mail: Safety-UA@arceralifesciences.com*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. 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.

2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on valproate – EMA/679681/2017
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
10. 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
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, 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