

# РУКОВОДСТВО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Информация о рисках применения лекарственного препарата Вальпроевая кислота (вальпроевой кислоты) у пациентов женского пола, беременных женщин и мужчин с репродуктивным потенциалом**  
**Контрацепция и предупреждение беременности**

Прочтите внимательно данный буклет перед назначением ЛП Вальпроевая кислота пациентам с репродуктивным потенциалом.

Данный буклет является частью мер по минимизации рисков программы предотвращения беременности, целью которой является минимизация воздействия вальпроевой кислоты на плод при беременности и на развитие будущего ребенка перед зачатием

## СОДЕРЖАНИЕ

**Цель данного руководства**

**Краткое содержание**

**1. Информация о врожденных пороках и нарушениях развития**

- врожденные пороки
- нарушения развития

**2. Роль различных специалистов системы здравоохранения (ССЗ)**

**3. Условия, при которых назначается ЛП Вальпроевая кислота: программа по предотвращению беременности**

**4. Лечение ЛП Вальпроевая кислота пациентов женского пола**

- пациент женского пола -первое назначение
- применение у женщин детородного возраста, не планирующих беременность.
- применение у женщин детородного возраста, планирующих беременность.
- женщины с незапланированной беременностью.

**5. Лечение ЛП Вальпроевая кислота пациентов мужского пола**

- пациент мужского пола с репродуктивным потенциалом

**6. Переход на другую терапию или прекращение лечения ЛП Вальпроевая кислота**

- пациенты с биполярным расстройством
- пациенты с эпилепсией

## ЦЕЛИ ДАННОГО РУКОВОДСТВА

Данное руководство для специалистов системы здравоохранения представляет собой образовательный инструмент, являющийся частью программы предотвращения беременности при лечении ЛП Вальпроевая кислота, разработанный как для специалистов системы здравоохранения, так и для пациентов. Его целью является предоставление информации о тератогенном риске, связанном с использованием ЛП Вальпроевая кислота во время беременности и необходимых действиях для минимизации рисков у пациентов, а также для того, чтобы быть уверенными в том, что пациенты имеют достаточный уровень понимания риска.

В нем предоставлена актуальная информация о рисках возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы у детей, подвергшихся воздействию лекарственных средств, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности и в период, предшествующий зачатию.

Характер рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты во время беременности и в период, предшествующий зачатию, одинаковый и не зависит от показаний, по которым вальпроевая кислота была назначена. Таким образом, меры по минимизации риска, описанные в данном руководстве, относятся к использованию вальпроевой кислоты вне зависимости от показаний.

ССЗ, для которых разработано данное руководство, включают (не ограничиваются перечисленными): специалистов, участвующих в лечении эпилепсии или биполярного расстройства, врачей общей практики, гинекологов/акушер-гинекологов, акушерок, медицинских сестер и провизоров (фармацевтов).

Обучающие материалы по ЛП Вальпроевая кислота, разработанные специально для девочек и женщин детородного возраста, а также для мальчиков и мужчин с репродуктивным потенциалом, принимающих лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту, включают в себя:

- **Брошюра для пациентов**
- **Ежегодно заполняемая форма для ознакомления с рисками**
- **Карта пациента**

Используйте данный буклет вместе с брошюрой для пациента.

Вы должны предоставить копии **Брошюры для пациентов** всем своим пациентам с репродуктивным потенциалом, получающим ЛП Вальпроевая кислота, а именно девочкам и женщинам детородного возраста, мальчикам и мужчинам с репродуктивным потенциалом или их законным представителям.

Вы должны использовать **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками** и надлежащим образом документировать применение ЛП Вальпроевая кислота в начале лечения, во время ежегодного осмотра соответствующими специалистами, а также в случае беременности, возникшей во время лечения.

Вы должны выдавать **Карту пациента** пациенту каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота.

Для пациентов с ограниченными возможностями или не способных принимать информированное решение, информацию по использованию ЛП Вальпроевая кислота во время беременности и методам контрацепции предоставляется родителям или лицам, осуществляющим уход, или законным представителям, а также необходимо убедиться, что они все поняли.

Ознакомьтесь с актуальной версией общей характеристики ЛП и инструкции по медицинскому применению ЛП, прежде чем назначить ЛП Вальпроевая кислота.

## КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Применение лекарственных средств, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности связано с

- повышенным риском врожденных пороков развития
- повышенным риском нарушений развития.

### ВРАЧИ-СПЕЦИАЛИСТЫ:

Лечение девочек ЛП Вальпроевая кислота может быть начато только при неэффективности или непереносимости других препаратов.

Перед началом лечения ЛП Вальпроевая кислота беременность должна быть исключена. Для предупреждения непреднамеренного использования при беременности, нельзя начинать лечение ЛП Вальпроевая кислота у женщин детородного возраста без получения отрицательного результата теста на беременность (например, тест на беременность на основании анализа плазмы крови), подтвержденного врачом.

Если Вы решили лечить девочек или женщин детородного возраста ЛП Вальпроевая кислота, то оценка лечения должна проводиться регулярно, как минимум раз в год.

Во время лечения пациентов мужского пола необходимо проинформировать пациента о необходимости применения эффективных методов контрацепции в период терапии и, как минимум, в течение трех месяцев после ее завершения, а также запретить пациенту быть донором спермы во время терапии вальпроатом и как минимум в течение трех месяцев после завершения терапии.

### **Пациенты женского пола первое назначение**

1. Начинайте лечение ЛП Вальпроевая кислота только при отсутствии подходящего альтернативного лечения.

2. Объясните пациентке риски, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота при беременности.

3. Объясните пациентке, что использование эффективной контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения ЛП Вальпроевая кислота является обязательным.

4. Объясните пациентке о необходимости немедленно связаться с врачом, если она предполагает беременность или забеременела.

### **Женщины детородного возраста, не планирующие беременность**

1. При каждом визите пациентки в течение лечения ЛП Вальпроевая кислота оценивайте, подходит ли оно ей.

2. Напоминайте пациентке при каждом визите о наличии рисков, связанных с применением ЛП Вальпроевая кислота при беременности.

3. Напоминайте пациентке при каждом визите, что использование эффективной контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения ЛП Вальпроевая кислота является обязательным.

4. Напоминайте пациентке на каждом визите о необходимости немедленно связаться с врачом, если она предполагает беременность или забеременела.

### **Женщины детородного возраста, планирующие беременность**

1. Напоминайте пациентке о рисках, связанных с применением ЛП Вальпроевая кислота при беременности.

2. Прекратите терапию ЛП Вальпроевая кислота и перейдите на альтернативное лечение, подходящее для пациентки (см. раздел 5 данного руководства).

3. Напоминайте пациентке, что переход на другое лечение требует времени.

4. Объясните пациентке, что отказаться от контрацепции можно только после полного прекращения лечения ЛП Вальпроевая кислота.

### **Женщины с незапланированной беременностью**

1. Назначьте срочную консультацию пациентки.

2. Объясните ей, почему она должна продолжить лечение до даты встречи.

3. Убедитесь, что пациентка и ее партнер понимают риски, связанные с применением вальпроатов, и направьте их к специалисту для дальнейшей консультации.

4. Прекратите терапию ЛП Вальпроевая кислота и перейдите на альтернативное лечение, подходящее для пациентки (см. раздел 5 данного руководства).

### **Мужчины с репродуктивным потенциалом**

1. При каждом визите пациента в течение лечения ЛП Вальпроевая кислота оценивайте, подходит ли оно ему.
2. Напоминайте пациенту при каждом визите о наличии рисков, связанных с применением ЛП Вальпроевая кислота в период, предшествующий зачатию.
3. Напоминайте пациенту при каждом визите, что использование эффективной контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения ЛП Вальпроевая кислота является обязательным.
4. Напоминайте пациенту на каждом визите о необходимости немедленно связаться с врачом, если он планирует зачатие ребенка.
5. Напоминайте пациенту при каждом визите, что он не должен быть донором спермы во время терапии вальпроатом и как минимум в течение трех месяцев после завершения терапии.

### **ГИНЕКОЛОГИ/АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГИ, АКУШЕРКИ:**

1. Проведите консультацию по методам контрацепции и планированию беременности.
2. Предоставьте информацию о рисках применения ЛП Вальпроевая кислота во время беременности.
3. При консультировании пациентки в отношении беременности направьте ее и ее партнера к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности, на фоне которой применялся препарат.

### **ПРОВИЗОРЫ, ФАРМАЦЕВТЫ:**

1. Убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота предоставляется **Карта пациента** и что пациент понимает ее содержание.
2. Напоминайте пациенту информацию по безопасности, включая необходимость эффективной контрацепции.
3. В случае планируемой или подозреваемой беременности, а также планирования зачатия ребенка, посоветуйте пациентам срочно связаться с врачом, не прекращая лечения ЛП Вальпроевая кислота.

\*Дополнительные подробности приведены в разделе 2 данного руководства.

# 1. ИНФОРМАЦИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ И НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ

ЛП Вальпроевая кислота содержит вальпроевую кислоту, являющуюся действующим веществом с известными тератогенными эффектами, применение которой может привести к врожденным аномалиям развития ребенка. Доступные данные свидетельствуют, что воздействие лекарственных средств, содержащих вальпроаты на плод связано с повышенным риском нарушений развития. Также известны данные о повышенном риске нарушений умственного и физического развития у детей, отцы которых проходили лечение вальпроатом на протяжении 3 месяцев. Данные риски кратко описаны ниже.

## 1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Данные мета-анализа (в том числе реестры и групповые исследования) показали, что частота врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали вальпроат в качестве монотерапии во время беременности составляет 10,73 % (95% ДИ: 8,16-13,29). Это представляет собой больший риск возникновения основных пороков развития, чем в общей популяции в целом, для которой риск составляет приблизительно 2-3 %. Риск является дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риск не существует, не может быть установлена.

К наиболее распространенным типам пороков развития относятся дефекты формирования нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелины губы и нёба, краниостеноз, пороки сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевых костей), а также другие аномалии, связанные с различными системами организма. Воздействие вальпроата *in utero* может также привести к ухудшению слуха или глухоте вследствие пороков развития уха и/или носа (побочный эффект) и/или в результате прямого ототоксического действия. Случаи описывают как одностороннюю, так и двустороннюю глухоту или нарушения слуха. Исходы сообщались не для всех случаев. Когда исходы сообщались, в большинстве случаев проблема не была решена.

## 2. НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Согласно имеющимся данным, воздействие вальпроата на плод в утробе матери может оказывать отрицательное влияние на умственное и физическое развитие детей. Риск считается дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риска не существует, не может быть установлена на основании имеющихся данных. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и вероятность риска не может быть исключена на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, показывают, что у 30-40 % имеет место задержка раннего развития, в частности отставание развития речи и позднее начало ходьбы, снижение интеллектуальных способностей, обедненные языковые навыки (разговор и понимание) и нарушения памяти.

Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у школьников (в возрасте 6 лет), подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противосудорожных препаратов. Несмотря на то, что роль искажающих факторов не может быть исключена, существуют доказательства, что у детей, подвергнутых воздействию вальпроата, риск возникновения умственного расстройства может быть

независим от материнского IQ. Имеются ограниченные данные, касающиеся долгосрочных результатов.

Имеющиеся данные популяционного исследования показывают, что дети, подвергнутые воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с группой без воздействия вальпроата.

Имеющиеся данные из другого популяционного исследования показывают, что дети, подвергшиеся воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) (примерно в 1,5 раза чаще) по сравнению с группой без воздействия вальпроата.

Данные ретроспективного исследования, проведенного на основании скандинавских регистров, свидетельствуют о повышенном риске нарушений умственного и физического развития у детей, отцы которых проходили лечение вальпроатом на протяжении 3 месяцев, предшествующих зачатию, по сравнению с детьми, отцы которых проходили лечение ламотриджином или леветирацетамом. Пределы данного исследования не позволяют на данном этапе сделать заключение о потенциальном риске, соответственно, требуются дополнительные сведения.

## 2. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ\*

### ВРАЧ-СПЕЦИАЛИСТ (невролог или психиатр):

#### Пациенты женского пола:

- *Диагностика.*
- Начните лечение после отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность на основании анализа плазмы крови).
- Объясните риски возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы у детей при применении ЛП Вальпроевая кислота во время беременности, и убедитесь, что пациентка/пациент (в случае назначения мужчине) понимает данную информацию.
- Предоставьте **Брошюру для пациентов.**
- Проконсультируйте пациентов о методах эффективной контрацепции предупреждения беременности.
- Ежегодно проводите оценку лечения и, при необходимости, специальную оценку терапии.
- *Перевод на другую терапию и прекращение лечения.*
- Заполните и подпишите у пациентки **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками для пациентов женского пола репродуктивного возраста, принимающих вальпроевую кислоту:**
  - в начале лечения.
  - ежегодно на визите.
  - при консультировании пациентки по поводу запланированной или незапланированной беременности
- в случае беременности на фоне приёма ЛП Вальпроевая кислота, направьте пациентку к акушер-гинекологу и врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

#### Пациенты мужского пола:

- *Диагностика.*

- Объясните риски возникновения нарушений умственного и физического развития у детей, отцы которых проходят лечение ЛП Вальпроевая кислота на протяжении 3 месяцев, предшествующих зачатию, и убедитесь, что пациент понимает данную информацию.

- Предоставьте **Брошюру для пациентов.**

- Проконсультируйте пациентов о методах эффективной контрацепции предупреждения беременности.

- Объясните пациенту запрет на донорство спермы во время терапии вальпроатом и как минимум в течение трех месяцев после завершения терапии

- Ежегодно проводите оценку лечения и, при необходимости, специальную оценку терапии.

- *Перевод на другую терапию и прекращение лечения.*

- Заполните и подпишите у пациента **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками для пациентов мужского пола репродуктивного возраста, принимающих вальпроевую кислоту:**

- в начале лечения.

- ежегодно на визите.

- при консультировании пациента по поводу планируемого зачатия ребенка

#### **ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ:**

- Направьте пациента к соответствующему специалисту (неврологу или психиатру) для подтверждения диагноза эпилепсии или биполярного расстройства и начала лечения.

- Убедитесь, что соответствующая терапия продолжается.

- Напомните пациенту о необходимости ежегодных визитов к специалисту.

- Предоставьте полную информацию о рисках применения ЛП Вальпроевая кислота во время беременности и в период, предшествующий зачатию, и убедитесь, что пациент ее понял

- Направьте пациентку к врачу гинекологу/акушер-гинекологу для консультирования о методах эффективной контрацепции и предупреждения беременности (для пациентов женского пола).

- Направьте пациентку к ее врачу гинекологу/акушер-гинекологу для консультирования по поводу беременности (для пациентов женского пола)

- Направьте пациента к его врачу-специалисту для перехода на другую терапию или для прекращения текущего лечения или если произошло ухудшение его состояния.

#### **ГИНЕКОЛОГ/АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ; АКУШЕРКА (для пациентов женского пола):**

- Проконсультируйте пациентку о методах эффективной контрацепции предупреждения беременности.

- Предоставьте полную информацию о рисках использования ЛП Вальпроевая кислота во время беременности и убедитесь, что пациентка ее поняла.

- Направьте пациентку к ее врачу-специалисту для консультирования, если она обратилась к Вам по поводу беременности

- Направьте пациентку на приём к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

#### **ПРОВИЗОР, ФАРМАЦЕВТ:**

- Убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота, предоставляется **Карта пациента**, и что пациент понимает ее содержание.

- Напоминайте пациенту об информации по безопасности, включая необходимость эффективной контрацепции.

- Удостоверьтесь в том, что пациент получил **Брошюру для пациента**.

- Посоветуйте пациенту не прекращать лечения ЛП Вальпроевая кислота и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности, а также при планировании зачатия ребенка.

- Отпускайте ЛП Вальпроевая кислота только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Если распаковки избежать не удалось, всегда предоставляйте пациенту копию листка-вкладыша, **Карту пациента** и наружную упаковку, если это возможно.

### **3. УСЛОВИЯ, ПРИ КОТОРЫХ НАЗНАЧАЕТСЯ ЛП ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА: ПРОГРАММА ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ**

ЛП Вальпроевая кислота эффективное лекарственное средство для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.

Лечение ЛП Вальпроевая кислота **девочек и женщин детородного возраста** начинают под наблюдением специалиста, имеющего опыт в лечении эпилепсии или биполярного расстройства.

ЛП Вальпроевая кислота не следует назначать девочкам и женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны.

Лечение ЛП Вальпроевая кислота, у **девочек и женщин детородного возраста**, можно начинать, только если выполнены условия программы предотвращения беременности (описанные ниже).

#### **Условия программы предотвращения беременности:**

*Врач, назначающий препарат, должен обеспечить следующее:*

- Индивидуальные обстоятельства оцениваются в каждом случае и обсуждаются с пациенткой. Это должно гарантировать участие пациентки и понимание терапевтических возможностей вместе с рисками и мерами, необходимыми для снижения рисков.

- Возможность наступления беременности оценивается у всех пациентов женского пола.

- Пациентка понимает и осознает риски возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, включая серьезность этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов.

- Пациентка понимает необходимость проведения тестирования на беременность до начала лечения и во время лечения, если необходимо.

- Пациентке рекомендованы противозачаточные средства, и она согласна применять эффективный метод контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения вальпроатами\*.

- Пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере, ежегодного) контроля лечения специалистом, имеющим опыт в лечении эпилепсии.

- Пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом, до планирования беременности, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия, и до того, как контрацепция будет прекращена.

- Пациентка понимает необходимость срочной консультации со своим врачом в случае наступления беременности.

- Пациентка получила **Брошюру для пациентов**.

- Пациентка признает, что понимает опасности и необходимые меры предосторожности, связанные с использованием вальпроата (**Ежегодно заполняемая форма ознакомления с рисками**).

Эти условия также применимы к женщинам, которые в настоящее время сексуально неактивны, за исключением случаев, когда врач, назначающий вальпроаты, установил веские аргументы, указывающие на отсутствие риска наступления беременности.

\* Следует использовать, по меньшей мере, один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплантат) или две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные обстоятельства должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции с участием пациента в ходе обсуждения, чтобы гарантировать ее участие и соблюдение выбранных мер. Даже если у пациентки аменорея, она должна следовать всем советам по эффективной контрацепции.

## **4. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА ЛП ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА**

### **A. ПАЦИЕНТ ЖЕНСКОГО ПОЛА – ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ**

Если после медицинского обследования Вы впервые рассматриваете вопрос назначения вальпроатов пациентке. Вам необходимо сделать следующее:

#### **Во-первых**

##### **1. Подтвердите, что лечение вальпроатами подходит пациентке**

- Вы должны подтвердить, что остальные методы лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой.

##### **2. Объясните и убедитесь, что пациентка или ее законный представитель поняли следующую информацию:**

- перед первым назначением (и при необходимости в последующем) беременность должна быть исключена, посредством отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность на основе анализа плазмы крови);

- риски для беременности, связанные с основным заболеванием;

- специфические риски, связанные с применением вальпроатов во время беременности;

- необходимость применения эффективной контрацепции без перерывов в течение всего времени лечения вальпроатами для предотвращения незапланированной беременности;

- необходимость регулярной (как минимум ежегодной) оценки лечения пациентки специалистом;

- необходимость срочной консультации врачом в случае беременности.

##### **3. Рекомендации при назначении вальпроатов девочкам:**

- оцените наиболее подходящее время для предоставления совета по контрацепции и предотвращению беременности (направьте пациентку к врачу-специалисту для консультации, если необходимо);

- объясните законному представителю (а также ребенку в зависимости от возраста) риск возникновения врожденных пороков и нарушений развития нервной системы;

- объясните законному представителю (а также ребенку в зависимости от возраста) важность незамедлительного обращения к врачу при появлении первой менструации у девочки, принимающей вальпроаты:

- переоценивать необходимость применения вальпроатов как минимум один раз в год и рассматривать варианты альтернативной терапии у девочек после первой менструации;

- оценить все варианты, с целью перевода девочек на альтернативное лечение до достижения ими совершеннолетия.

**Во-вторых, Вам необходимо предоставить пациенткам дополнительную информацию:**

#### **4. Врачи, назначающие препарат:**

- предоставьте копию **Брошюры пациента** Вашей пациентке или ее законному представителю

#### **5. Провизоры, фармацевты:**

- убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота, предоставляется **Карта пациента** и пациентка понимает ее содержание,

- сообщите пациентке, что она должна сохранить **Карту пациента**;

- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;

- удостоверьтесь в том, что пациент получил **Брошюру для пациента**;

- посоветуйте пациентке не прекращать лечение ЛП Вальпроевая кислота и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности:

- выдавайте ЛП Вальпроевая кислота, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препарата. Если распаковки избежать не удалось всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша.

**Карту пациента** и наружную упаковку, если это возможно.

#### **В заключение**

##### **6. Для врача:**

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками**:

- данная форма необходима для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота во время беременности;

- сохраните копию **Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками** в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее законному представителю.

**7. Запланируйте переоценку лечения ЛП Вальпроевая кислота на время, когда Ваша пациентка планирует беременность или когда она будет способна забеременеть.**

**В. ПРИМЕНЕНИЕ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ**

Если после медицинского обследования Вы рассматриваете вопрос возобновления лечения вальпроатами, Вам необходимо сделать следующее:

### **Во-первых**

#### **1. Подтвердите, что лечение вальпроатами подходит пациентке**

- вы должны подтвердить, что другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся
- убедитесь в регулярности (как минимум ежегодной) оценки лечения

#### **2. Объясните и убедитесь, что пациентка понимает**

- риски для беременности, связанные с основным заболеванием
- риски, связанные с применением вальпроатов при беременности
- необходимость применения эффективной контрацепции без перерывов во время всего лечения вальпроатами, для предотвращения незапланированной беременности и, если необходимо, рассмотреть использование теста на беременность (тест на беременность на основе анализа плазмы крови)
- необходимость срочной консультации с врачом в случае наступления беременности
- необходимость регулярной (как минимум ежегодной) оценки лечения.

**3. Обсудите методы контрацепции, а также направьте, если это необходимо, пациентку на консультацию перед зачатием.**

**Во-вторых, Вам необходимо предоставить Вашим пациенткам дополнительную информацию:**

#### **4. Врачи, назначающие препарат:**

- предоставьте копию **Брошюры пациента** Вашей пациентке или ее законному представителю

#### **5. Провизоры, Фармацевты:**

- убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота, предоставляется **Карта пациента** и пациентка понимает ее содержание,
- сообщите пациентке, что она должна сохранить **Карту пациента**;
- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил **Брошюру для пациента**;
- посоветуйте пациентке не прекращать лечение ЛП Вальпроевая кислота и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности:
- выдавайте ЛП Вальпроевая кислота, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препарата. Если распаковки избежать не удалось всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша. **Карту пациента** и наружную упаковку, если это возможно.

### **В заключение**

#### **6. Для врача:**

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками**:
- данная форма необходима для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота во время беременности;

- сохраните копию **Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками** в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее родителям/ официальным опекунам / лицам, осуществляющим уход.

**7. Запланируйте переоценку лечения ЛП Вальпроевая кислота на время, когда Ваша пациентка планирует забеременеть или когда она будет способна забеременеть.**

## **С. ПРИМЕНЕНИЕ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ.**

### **Во-первых**

**1. Напомните и убедитесь, что пациентка понимает риски развития врожденных дефектов и пороков развития**

- проинформируйте пациентку о том, что при приеме ЛП Вальпроевая кислота, во время беременности возможно развитие серьезных нарушений;

- приём фолиевой кислоты до беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки, которые могут возникать при любой беременности. Однако имеющиеся данные не говорят о том, что это предотвращает врожденные дефекты или пороки развития вследствие воздействия ЛП Вальпроевая кислота:

- но также информируйте пациентку о рисках, возникающих при отсутствии лечения судорожных приступов или биполярного расстройства.

**2. Перейдите на альтернативные методы лечения и прекратите лечение ЛП Вальпроевая кислота, если это возможно:**

- прочтите раздел 5 данного руководства, который посвящен переходу на другую терапию или прекращению лечения ЛП Вальпроевая кислота;

- сообщите пациенткам, что нельзя прекращать контрацепцию, пока не будет осуществлен переход на другую терапию;

- врачи общей практики должны направить своих пациенток к врачу-специалисту для перехода на другую терапию и прекращения лечения ЛП Вальпроевая кислота.

**3. Направьте пациенток к врачу-специалисту для получения консультации перед зачатием.**

**4. Объясните пациентке необходимость консультации с врачом-специалистом как можно скорее, как только она заподозрила беременность или беременность подтвердилась.**

- Это необходимо для начала надлежащего наблюдения за беременностью.

- Оно включает пренатальный мониторинг для определения возможного развития нарушений нервной трубки или других пороков развития.

- При консультировании пациентки в отношении беременности направьте ее и ее партнера к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности, на фоне которой применялся ЛП Вальпроевая кислота

**Во-вторых, Вам необходимо предоставить Вашим пациенткам дополнительную информацию:**

**5. Врачи, назначающие препарат:**

- предоставьте копию **Брошюры пациента** Вашей пациентке или ее законному представителю

#### **6. Провизоры, Фармацевты:**

- убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота, предоставляется **Карта пациента** и пациентка понимает ее содержание,
- сообщите пациентке, что она должна сохранить **Карту пациента**;
- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил **Брошюру для пациента**;
- посоветуйте пациентке не прекращать лечение ЛП Вальпроевая кислота и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности:
- выдавайте ЛП Вальпроевая кислота, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препарата. Если распаковки избежать не удалось всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша. **Карту пациента** и наружную упаковку, если это возможно.

#### **В заключение**

#### **7. Для врача:**

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками**:
- данная форма необходима для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота во время беременности;
- сохраните копию **Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками** в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее законному представителю.

## **D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

### **Во-первых**

- 1. Договоритесь о срочной консультации пациентки для пересмотра ее лечения**
- 2. Объясните ей, почему она должна продолжить лечение до даты встречи с Вами**
  - кроме тех случаев, когда Вы можете дать ей другой совет, основанный на Вашей оценке ситуации
- 3. Перейдите на альтернативные методы лечения и прекратите лечение, если это возможно**
  - Прочтите раздел 5 данного руководства, который посвящен переходу на другую терапию или прекращение лечения ЛП Вальпроевая кислота.
- 4. Убедитесь, что пациентка:**
  - полностью осознает риски, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота
  - рассмотрите вопрос дальнейших консультаций.
- 5. Начните специализированный пренатальный мониторинг.**
  - Это необходимо для начала надлежащего наблюдения за беременностью.
  - Оно включает пренатальный мониторинг для определения возможного развития дефектов нервной трубки или других пороков развития.

- Пациентку и ее партнера следует направить к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

**6. Врачам общей практики следует направить своих пациенток к врачу-специалисту для перехода на другую терапию и прекращения лечения вальпроатами**

**Во-вторых, Вам необходимо предоставить Вашим пациенткам дополнительную информацию:**

**7. Врачи, назначающие препарат:**

- предоставьте копию **Брошюры пациента** Вашей пациентке или ее законному представителю

**8. Провизоры, Фармацевты:**

- убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота, предоставляется **Карта пациента** и пациентка понимает ее содержание,

- сообщите пациентке, что она должна сохранить **Карту пациента**;

- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;

- удостоверьтесь в том, что пациент получил **Брошюру для пациента**;

- посоветуйте пациентке не прекращать лечение ЛП Вальпроевая кислота и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности:

- выдавайте ЛП Вальпроевая кислота, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препарата. Если распаковки избежать не удалось всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша. **Карту пациента** и наружную упаковку, если это возможно.

**В заключение**

**9. Для врача:**

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками**:

- данная форма необходима для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота во время беременности;

- сохраните копию **Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками** в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее законному представителю.

## **5. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА ЛП ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА**

### **А. ПАЦИЕНТ МУЖСКОГО ПОЛА С РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ**

Если после медицинского обследования Вы впервые рассматриваете вопрос назначения вальпроатов пациенту. Вам необходимо сделать следующее:

**Во-первых,**

**1. Объясните и убедитесь, что пациент или его законный представитель поняли следующую информацию:**

- специфические риски, связанные с применением вальпроатов в период, предшествующий зачатию;

- запрет на донорство спермы во время терапии вальпроатом и как минимум в течение трех месяцев после завершения терапии
- необходимость применения эффективных методов контрацепции в период терапии и, как минимум, в течение трех месяцев после ее завершения;
- необходимость регулярной (как минимум ежегодной) оценки лечения пациента специалистом;
- необходимость консультации с врачом в случае планирования зачатия ребенка.

**Во-вторых, Вам необходимо предоставить пациенту дополнительную информацию:**

### **2. Врачи, назначающие препарат:**

- предоставьте копию **Брошюры пациента** Вашему пациенту или его законному представителю

### **3. Провизоры, фармацевты:**

- убедитесь, что каждый раз при выдаче ЛП Вальпроевая кислота, предоставляется **Карта пациента** и пациент понимает ее содержание,
- сообщите пациенту, что он должен сохранить **Карту пациента**;
- напоминайте пациенту информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил **Брошюру для пациента**;
- посоветуйте пациенту не прекращать лечение ЛП Вальпроевая кислота и немедленно связаться с врачом в случае планируемого зачатия ребенка:
- выдавайте ЛП Вальпроевая кислота, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препарата. Если распаковки избежать не удалось всегда предоставляйте пациенту копию листка-вкладыша, **Карту пациента** и наружную упаковку, если это возможно.

### **В заключение**

#### **4. Для врача:**

- заполните и подпишите у пациента или его законного представителя **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками**;
- данная форма необходима для того, чтобы пациент полностью осознал риски и понял рекомендации, связанные с применением ЛП Вальпроевая кислота в период, предшествующий зачатию;
- сохраните копию **Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками** в медицинской карте пациента (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациенту или его законному представителю.

## **6. ПЕРЕХОД НА ДРУГУЮ ТЕРАПИЮ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛП ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА**

### **Пациенты с биполярным расстройством**

ЛП Вальпроевая кислота противопоказан при беременности для лечения биполярного расстройства.

ЛП Вальпроевая кислота противопоказан женщинам детородного возраста, если не выполнены условия программы предотвращения беременности (см. в разделе 3 данного руководства).

Если женщина планирует забеременеть, врач должен перевести пациента на другое лечение. Переход на другую терапию должен быть осуществлен до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если мужчина планирует зачать ребенка, врач должен перевести пациента на другое лечение. Переход на другую терапию должен быть осуществлен до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если женщина забеременела, то лечение ЛП Вальпроевая кислота нужно прекратить, а пациентку перевести на другое лечение.

#### **Общие замечания по лечению пациентов с биполярным расстройством:**

- Если необходима отмена нормотимиков, то рекомендуется снижать дозу постепенно, что снижает риск рецидива. Поэтому отмену вальпроатов следует осуществлять постепенно, в течение нескольких недель, для снижения риска развития раннего рецидива. В случае острого маниакального эпизода у беременной женщины, принимающей препарат вальпроевой кислоты, рекомендуется провести снижение дозы вальпроата как можно быстрее с одновременным повышением дозы альтернативного препарата.

#### **Пациенты с эпилепсией**

ЛП Вальпроевая кислота противопоказан при беременности для лечения эпилепсии, за исключением случаев отсутствия других подходящих альтернативных методов лечения.

ЛП Вальпроевая кислота противопоказан женщинам детородного возраста, если не выполнены условия программы предотвращения беременности (см. в разделе 3 данного руководства).

Если женщина планирует забеременеть, врач, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен оценить терапию ЛП Вальпроевая кислота, и рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения применения контрацепции.

Если мужчина планирует зачать ребенка, врач должен перевести пациента на другое лечение. Переход на другую терапию должен быть осуществлен до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если у женщины наступает беременность во время терапии ЛП Вальпроевая кислота, она должна немедленно обратиться к врачу для рассмотрения альтернативных методов лечения.

#### **Общие замечания для пациентов с эпилепсией:**

Выпущено целевой группой Европейской Комиссии Международной Противозлептической Лиги (СЕА-ИЛАЕ) и Европейской Академией Неврологии (ЕАН):

- «снижение дозы препарата обычно происходит постепенно, в течение недель или месяцев, что позволяет определить минимально возможную требуемую дозу, на которой может возникнуть приступ во время отмены препарата».

- «переход с вальпроатов на альтернативную терапию, как правило, занимает не менее 2-3 месяцев. Сначала постепенно вводят новый препарат в схему лечения, добавляя к препаратам вальпроевой кислоты. Для достижения потенциально эффективной дозы нового препарата может потребоваться до 6 недель; после этого может быть предпринята попытка постепенной отмены вальпроатов».

Если, в исключительных случаях беременная женщина (или женщина, планирующая забеременеть) или мужчина с репродуктивным потенциалом, планирующий зачатие, должны принимать вальпроат для лечения эпилепсии, несмотря на известные риски

применения вальпроатов при беременности и в период, предшествующий зачатию и после тщательного рассмотрения альтернативных методов лечения, то:

- пороговых доз, при которых считается, что риск отсутствует, не существует. Однако риск врожденных пороков и нарушений развития выше при приеме высоких доз;

- используйте самую минимальную эффективную дозу, разделив суточную дозу препарата вальпроевой кислоты на несколько небольших доз, принимаемых на протяжении всего дня;

- прием препарата с пролонгированным высвобождением может быть предпочтительнее, так как позволяет избежать высоких значений концентрации препарата в плазме крови:

- всех пациенток, у которых беременность наступила во время приема вальпроевой кислоты, и их партнеров, а также пациентов мужского пола, планирующих зачатие и принимающих вальпроаты, необходимо направить к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности и будущего ребенка.