

PRZEWODNIK DLA FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ

Informacje dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem walproinianu u pacjentek i kobiet w ciąży

Antykoncepcja i zapobieganie ciąży

Należy uważnie przeczytać niniejszą broszurę przed przepisaniem walproinianu jakiejkolwiek pacjentce.

Niniejsza broszura jest jednym ze środków minimalizacji ryzyka w ramach Programu Zapobiegania Ciąży, którego celem jest ograniczenie do minimum przypadków ciąży podczas leczenia walproinianem.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane (patrz pkt.4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego)

Informacje na temat stosowania walproinianu można znaleźć również na stronie internetowej pod adresem: www.walproiniany.pl.

SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| Cel niniejszego Przewodnika | 3 |
| Streszczenie | 4 |
| 1. Informacje na temat wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju | 6 |
| • Wady wrodzone | 6 |
| • Zaburzenia rozwoju | 6 |
| 2. Rola różnych fachowych pracowników opieki zdrowotnej | 7 |
| 3. Warunki przepisywania walproinianu: Program Zapobiegania Cięży | 9 |
| 4. Leczenie pacjentek walproinianem | 10 |
| • Pacjentka – pierwsza recepta | 10 |
| • Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, które nie planują zajścia w ciążę . | 12 |
| • Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, które planują zajście w ciążę | 14 |
| • Kobiety w nieplanowanej ciąży | 16 |
| 5. Zmiana leczenia walproinianem na inne lub odstawienie walproinianu | 18 |
| • Pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową | 18 |
| • Pacjentki z padaczką | 18 |

CEL NINIEJSZEGO PRZEWODNIKA

Niniejszy Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej jest narzędziem edukacyjnym będącym częścią **Programu Zapobiegania Cięży dotyczącego walproinianu**, który jest skierowany zarówno do pracowników opieki zdrowotnej, jak i pacjentek. Celem tego dokumentu jest dostarczenie informacji na temat ryzyka teratogennych działań walproinianu w czasie ciąży, działań koniecznych do zminimalizowania ryzyka u pacjentek oraz upewnienie się, że pacjentki w dostatecznym stopniu rozumieją to ryzyko.

Broszura zawiera aktualne informacje na temat **wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych** u dzieci narażonych na działanie walproinianu w czasie ciąży.

Charakter tych zagrożeń dla dzieci narażonych na działanie walproinianu w czasie ciąży jest taki sam, niezależnie od tego, w jakim wskazaniu został przepisany walproinian. Z tego względu środki minimalizacji ryzyka opisane w niniejszym Przewodniku dotyczą stosowania walproinianu niezależnie od wskazania.

Pracownicy opieki zdrowotnej, do których skierowany jest niniejszy Przewodnik, to między innymi: specjaliści zajmujący się leczeniem padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, ginekolodzy/położnicy, położne, pielęgniarki i farmaceuci.

Do narzędzi edukacyjnych dotyczących walproinianu, które opracowano specjalnie dla dziewcząt i kobiet zdolnych do zajścia w ciążę leczonych walproinianem, należą:

- Poradnik dla pacjentki,
- Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem,
- Karta pacjentki.

Z niniejszej broszury należy korzystać razem z Poradnikiem dla pacjentki.

Należy przekazać egzemplarz **Poradnika dla pacjentki** wszystkim pacjentkom leczonym walproinianem – zarówno dziewczętom, jak i kobietom zdolnym do zajścia w ciążę (lub rodzicom/opiekunom prawnym lub opiekunom pacjentek, które są małoletnie lub niezdolne do wyrażenia świadomej decyzji).

Należy stosować **Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem** oraz odpowiednio dokumentować jego użycie w momencie włączania leczenia walproinianem, podczas corocznej kontroli leczenia walproinianem przez specjalistę oraz w przypadku ciąży, która mogłaby wystąpić w trakcie leczenia.

Przy każdorazowym wydawaniu walproinianu należy przekazać pacjentce **Kartę pacjentki**.

W przypadku pacjentek, które są niepełnoletnie lub niezdolne do udzielenia świadomej zgody, informacje i porady na temat skutecznych metod antykoncepcji oraz stosowania walproinianu w czasie ciąży należy przekazać rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi i upewnić się, że osoby te dobrze zrozumiały przekazane treści.

Przed przepisaniem walproinianu należy zapoznać się z najnowszą wersją Charakterystyki Produktu Leczniczego.

STRESZCZENIE

Walproinian zawiera kwas walproinowy, którego podawanie w czasie ciąży wiąże się z:

- podwyższonym ryzykiem wad wrodzonych,
- podwyższonym ryzykiem zaburzeń rozwoju.

SPECJALIŚCI I LEKARZE PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ*:

Walproinian można włączać u dzieci i młodzieży płci żeńskiej wyłącznie, jeżeli inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Przed rozpoczęciem leczenia walproinianem należy wykluczyć ciążę. Leczenia walproinianem nie należy włączać u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, u których nie uzyskano negatywnego wyniku testu ciążowego (test ciążowy z próbki osocza) potwierdzonego przez pracownika opieki zdrowotnej, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku w czasie ciąży.

W przypadku decyzji o podjęciu leczenia walproinianem u dziewczynki, nastolatki lub kobiety zdolnej do zajścia w ciążę leczenie należy oceniać systematycznie, co najmniej raz do roku.

Pacjentka – pierwsza recepta

1. Walproinian należy włączyć tylko, jeśli nie jest dostępna żadna inna odpowiednia metoda leczenia.
2. Należy wyjaśnić pacjentce zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w ciąży.
3. W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę: należy wyjaśnić pacjentce, że obowiązkowe jest nieprzerwane stosowanie skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres leczenia walproinianem.
4. Należy poinstruować pacjentkę, aby natychmiast skontaktowała się z Panią/Panem, jeśli podejrzewa, że może być w ciąży lub jeśli zaszła w ciążę.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę – nieplanujące zajścia w ciążę

1. Podczas każdej wizyty pacjentki należy ponownie ocenić, czy walproinian jest dla niej nadal odpowiednią metodą leczenia.
2. Podczas każdej wizyty należy przypomnieć pacjentce o zagrożeniach związanych ze stosowaniem walproinianu w ciąży.
3. Podczas każdej wizyty należy przypomnieć pacjentce o obowiązku nieprzerwanego stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres leczenia walproinianem.
4. Podczas każdej wizyty należy przypomnieć pacjentce, aby natychmiast skontaktowała się z Panią/Panem, jeśli podejrzewa, że może być w ciąży lub jeśli zaszła w ciążę.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę – planujące zajście w ciążę

1. Należy przypomnieć pacjentce zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w ciąży.
2. Należy dołożyć starań, aby przerwać leczenie walproinianem i zmienić leczenie na inny możliwy lek, który będzie dla niej odpowiedni (patrz punkt 5 niniejszego Poradnika).
3. Należy przypomnieć pacjentce, że zmiana na inny lek zajmuje trochę czasu.
4. Należy wyjaśnić pacjentce, że stosowanie antykoncepcji należy przerwać dopiero po całkowitym odstawieniu walproinianu.

Kobiety w nieplanowanej ciąży

1. Należy umówić pacjentkę na pilną wizytę.
2. Należy wyjaśnić pacjentce, dlaczego powinna kontynuować swoje leczenie do dnia wizyty u lekarza.
3. Należy upewnić się, że pacjentka i jej partner zrozumieli zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu oraz skierować ich do specjalisty w celu uzyskania dodatkowych porad.
4. Należy przerwać leczenie walproinianem u pacjentki, u której możliwa jest zamiana leczenia na inny odpowiedni dla niej lek (patrz punkt 5 niniejszego Poradnika).

GINEKOLOGI/POŁOŹNICY, POŁOŻNE, PIELĘGNIARKI*:

1. Należy udzielić stosownych porad na temat metod antykoncepcji i planowania ciąży.
2. Należy przekazać informacje na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży.
3. W przypadku wizyty pacjentki w związku z ciążą należy skierować ją wraz z partnerem do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży.

FARMACEUCI*:

1. Należy zadbać o przekazanie Karty pacjentki przy każdorazowym wydaniu walproinianu i upewnić się, że pacjentka rozumie jej treść.
2. Należy przypomnieć pacjentce komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, w tym na temat konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
3. Należy zalecić pacjentce, aby nie przerywała stosowania walproinianu i aby pilnie skontaktowała się ze swoim lekarzem w przypadku planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.

* Więcej informacji można znaleźć w rozdziale 2 niniejszego Poradnika.

1. INFORMACJE NA TEMAT WAD WRODZONYCH I ZABURZEŃ ROZWOJU

Walproinian zawiera kwas walproinowy, substancję czynną o znanym działaniu teratogennym, która może powodować wady wrodzone. Dostępne dane pokazują również, że ekspozycja na walproinian w życiu płodowym może się wiązać ze wzrostem ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych. Zagrożenia te w skrócie opisano poniżej.

1. WADY WRODZONE

Dane pochodzące z dwóch metaanaliz (w tym z rejestrów i badań kohortowych) pokazały, że u 10,73% (95% przedział ufności: 8,16-13,29%)¹ do 10,93% (95% przedział ufności: 8,91-13,13%)² dzieci kobiet chorych na padaczkę, które stosowały walproinian w monoterapii w czasie ciąży, występują wady wrodzone. Stanowi to większe ryzyko poważnych wad rozwojowych w porównaniu z ogólną populacją, w której ryzyko to wynosi około 2-3%¹. Dostępne dane pokazują, że ryzyko jest zależne od dawki. Ryzyko jest największe przy wyższych dawkach (powyżej 1 g na dobę). Na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki granicznej, poniżej której nie istnieje żadne ryzyko. Do najczęstszych rodzajów wad rozwojowych należą wady cewy nerwowej, nieprawidłowości kształtu twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kranioostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym obustronna aplazja kości promieniowej) oraz wiele innych nieprawidłowości dotyczących różnych układów narządów. Narażenie w życiu płodowym na walproinian może również powodować jednostronne jak i obustronne upośledzenie słuchu lub głuchotę, które mogą być nieodwracalne.³

2. ZABURZENIA NEUROROZWOJOWE

Narażenie na działanie walproinianu w życiu płodowym może mieć niekorzystny wpływ na rozwój umysłowy i fizyczny dzieci. Ryzyko wydaje się być zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki granicznej, poniżej której ryzyko nie istnieje. Dokładny okres ciąży, w którym występuje ryzyko tych działań, jest nieokreślony, w związku z czym nie można wykluczyć możliwości, że ryzyko to występuje niezależnie od tego, na którym etapie ciąży nastąpiła ekspozycja.

Badania⁴⁻⁷ dzieci w wieku przedszkolnym pokazują, że u 30-40% dzieci narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym obserwuje się opóźnienie wczesnego rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczęcie mówienia i chodzenia, niższe zdolności intelektualne, słabe umiejętności językowe (mówienie i rozumienie) oraz problemy z pamięcią. Iloraz inteligencji (IQ) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat) narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym był średnio o 7-10 punktów niższy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe⁸. Chociaż nie można wykluczyć wpływu czynników zakłócających, istnieją dowody potwierdzające, że u dzieci narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym ryzyko pogorszenia zdolności intelektualnych może być niezależne od IQ matki. Dane dotyczące długotrwałych następstw są ograniczone. Dostępne dane z badania populacyjnego wskazują, że u dzieci narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym istnieje zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu (około 3-krotne) oraz autyzmu dziecięcego (około 5-krotne).⁹

Dostępne dane z innego badania populacyjnego wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mają zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko wystąpienia zaburzeń koncentracji uwagi i/lub zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, ang. attention deficit/hyperactivity disorder) (około 1,5-krotnie).

2. ROLA RÓŻNYCH FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ*

SPECJALISTA:

- Rozpoznanie.
- Włączenie leczenia po uzyskaniu negatywnego wyniku testu ciążowego (tj. testu ciążowego z próbki z osocza).
- Wyjaśnienie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie walproinianu w czasie ciąży oraz upewnienie się, że pacjentka zrozumiała uzyskane informacje.
- Wydanie Poradnika dla pacjentki oraz przypomnienie, że informacje na temat stosowania walproinianu u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa oraz zagrożeń związanych z przyjmowaniem walproinianu w okresie ciąży można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl.
- Udzielenie porad na temat skutecznych metod antykoncepcji i zapobiegania ciąży.
- Przeprowadzanie corocznych ocen leczenia oraz doraźnych ocen, jeśli są wymagane.
- Zmiana i odstawienie leczenia.
- Wypełnienie z pacjentką i podpisanie Formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem:
 - w momencie rozpoczęcia leczenia,
 - podczas corocznych wizyt,
 - gdy pacjentka odbywa wizytę w związku z planowaną lub nieplanowaną ciążą.
- W przypadku ciąży narażonej na działanie walproinianu skierowanie pacjentki do specjalisty w celu prowadzenia obserwacji ciąży oraz do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży.

LEKARZ PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ:

- Skierowanie pacjentki do właściwego specjalisty w celu potwierdzenia rozpoznania padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej i rozpoczęcia leczenia.
- Zapewnienie właściwej kontynuacji leczenia.
- Przypomnienie pacjentce o konieczności odbycia corocznej wizyty u specjalisty.
- Przekazanie informacji na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży oraz upewnienie się, że pacjentka zrozumiała uzyskane informacje.
- Udzielenie porad na temat skutecznych metod antykoncepcji i zapobiegania ciąży.
- Skierowanie pacjentki do opiekującego się nią specjalisty, jeśli zgłasza się ona na wizytę w związku z ciążą.
- Skierowanie pacjentki do opiekującego się nią specjalisty w celu zmiany i odstawienia leczenia bądź jeśli jej stan się pogorszył.
- Wydanie Poradnika dla pacjentki oraz przypomnienie, że informacje na temat stosowania walproinianu u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa oraz zagrożeń związanych z przyjmowaniem walproinianu w okresie ciąży można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl.

GINEKOLOG/POŁOŻNIK, POŁOŻNA, PIELĘGNIARKA:

- Udzielenie porad na temat skutecznych metod antykoncepcji i zapobiegania ciąży.
- Przekazanie informacji na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży oraz upewnienie się, że pacjentka zrozumiała uzyskane informacje.
- Skierowanie pacjentki do opiekującego się nią specjalisty, jeśli zgłasza się ona na wizytę w związku z ciążą.
- W przypadku wizyty pacjentki w związku z ciążą należy skierować ją wraz z partnerem do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży.

FARMACEUTA:

- Upewnienie się, że Karta pacjentki została przekazana przy każdorazowym wydaniu walproinianu i że pacjentka rozumie jej treść.
- Przypomnienie pacjentce komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, w tym związanych ze stosowaniem skutecznej antykoncepcji.
- Upewnienie się, czy pacjentka otrzymała Poradnik dla pacjentki, oraz przypomnienie, że informacje na temat stosowania walproinianu u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa oraz zagrożeń związanych z przyjmowaniem walproinianu w okresie ciąży można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl.
- Zalecenie pacjentce, aby nie przerywała stosowania leku zawierającego walproinian i aby pilnie skontaktowała się ze swoim lekarzem w przypadku planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.
- Wydanie walproinianu w oryginalnym opakowaniu, na którym zamieszczono stosowne ostrzeżenie.

* Patrz również zalecenia w rozdziale 4 niniejszego Poradnika.

3. WARUNKI PRZEPISYWANIA WALPROINIANU: PROGRAM ZAPOBIEGANIA CIĄŻY

Walproinian jest skutecznym lekiem przeciw padaczce i chorobie afektywnej dwubiegunowej. U dziewcząt i kobiet zdolnych do zajścia w ciążę leczenie walproinianem powinno zostać włączone i nadzorowane przez specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

Walproinian nie powinien być stosowany przez dziewczęta i kobiety zdolne do zajścia w ciążę, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Walproinian można włączać u **dziewcząt i kobiet zdolnych do zajścia w ciążę** tylko w przypadku spełnienia warunków Programu Zapobiegania Cięży dotyczącego walproinianu (zgodnie z opisem poniżej).

Warunki Programu Zapobiegania Cięży

Lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że spełnione zostały następujące warunki:

- W każdym przypadku należy ocenić indywidualne okoliczności, w dyskusji z udziałem pacjentki, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówić możliwości terapeutyczne i upewnić się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka.
- Możliwość zajścia w ciążę została oceniona u wszystkich pacjentek.
- Pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wystąpienia wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym.
- Pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia, a także w późniejszym okresie, jeżeli będzie to konieczne.
- Pacjentka (kobieta zdolna do zajścia w ciążę) została poinstruowana odnośnie do antykoncepcji oraz jest w stanie przestrzegać obowiązku stosowania skutecznej antykoncepcji* przez cały okres leczenia walproinianem.
- Pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.
- Pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko zaplanuje zajście w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne możliwości leczenia przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji.
- Pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży.
- Pacjentka otrzymała Poradnik dla pacjentki.
- Pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

Warunki te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące na brak ryzyka ciąży.

* Pacjentka zdolna do zajścia w ciążę powinna stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcyjną (preferencyjnie w postaci niezależnej od użytkowniczki, np. wkładkę wewnątrzmaciczną lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy ocenić indywidualne okoliczności w dyskusji z udziałem pacjentki, aby zagwarantować jej zaangażowanie i prawidłowe stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.

4. LECZENIE PACJENTEK WALPROINIANEM

A. PACJENTKA – PIERWSZA RECEPTA

Jeśli po przeprowadzeniu badania lekarskiego rozważa Pani/Pan przepisanie walproinianu swojej pacjentce po raz pierwszy, należy:

1. Potwierdzić, że walproinian jest odpowiednią metodą leczenia dla pacjentki.

- Należy potwierdzić, że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

2. Wyjaśnić i upewnić się, czy pacjentka lub jej rodzice/opiekun prawny/opiekun dokładnie zrozumieli następujące kwestie:

- zanim lek zostanie przepisany po raz pierwszy, należy wykluczyć ciążę na podstawie negatywnego wyniku testu ciążowego (tj. testu ciążowego z próbki osocza), a także w późniejszym okresie, jeżeli będzie to konieczne,
- zagrożenia dotyczące ciąży wynikające z choroby zasadniczej,
- szczególne zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży,
- konieczność przestrzegania zasad skutecznej antykoncepcji nieprzerwanie przez cały okres leczenia walproinianem w celu uniknięcia nieplanowanej ciąży,
- konieczność wykonywania systematycznych (co najmniej raz do roku) kontroli leczenia przez specjalistę,
- konieczność odbycia natychmiastowej wizyty u swojego lekarza w przypadku zajścia w ciążę.

3. Dotyczy specjalisty:

- Wspólnie z pacjentką lub jej rodzicami/opiekunem prawnym/opiekunem należy wypełnić i podpisać Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem:
 - ten dokument ma na celu upewnienie się, że pacjentka w pełni zrozumiała zagrożenia i zalecenia związane ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży,
 - egzemplarz podpisanego Formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy zachować w dokumentacji medycznej pacjentki (w miarę możliwości w wersji elektronicznej), a drugi egzemplarz przekazać pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

4. Zalecenia dotyczące przepisywania walproinianu dzieciom i młodzieży płci żeńskiej:

- Należy określić najodpowiedniejszy moment na udzielenie porad dotyczących antykoncepcji i zapobiegania ciąży (w razie konieczności skierować pacjentkę do specjalisty na poradnictwo).
- Należy wyjaśnić ryzyko wystąpienia wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi (i dziecku, w zależności od wieku).
- Należy wyjaśnić rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi (i dziecku, w zależności od wieku) konieczność jak najszybszego skontaktowania się ze specjalistą po wystąpieniu pierwszej miesiączki u dziewczynki leczonej walproinianem.

- Co najmniej raz do roku należy ponownie ocenić konieczność stosowania terapii walproinianem i rozważyć zastosowanie innej metody leczenia u dziewczynek, u których wystąpiła pierwsza miesiączka.
- Należy ocenić wszelkie możliwe opcje zmian

5. Lekarze przepisujący lek: należy przekazać egzemplarz Poradnika dla pacjentki pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

6. Farmaceuci:

- Należy zadbać o przekazanie Karty pacjentki przy każdorazowym wydaniu walproinianu.
- Należy zalecić pacjentce, aby zachowała Kartę pacjentki.
- Należy zintensyfikować komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, w tym na temat konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Należy upewnić się, czy pacjentka otrzymała Poradnik dla pacjentki, oraz przypomnieć, że informacje na temat stosowania walproinianu można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl.
- Należy zalecić pacjentce, aby nie przerywała leczenia walproinianem i aby niezwłocznie skontaktowała się ze swoim lekarzem w przypadku planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.
- Należy wydawać walproinian w oryginalnym opakowaniu, na którym zamieszczono stosowne ostrzeżenie.

7. Należy zaplanować przeprowadzenie oceny konieczności stosowania leczenia w momencie, gdy pacjentka będzie planowała zajście w ciążę lub gdy będzie zdolna do zajścia w ciążę.

B. KOBIETY ZDOLNE DO ZAJŚCIA W CIĄŻĘ, KTÓRE NIE PLANUJĄ ZAJŚCIA W CIĄŻĘ

Jeśli po przeprowadzeniu badania lekarskiego rozważy Pani/Pan ponowne przepisanie walproinianu swojej pacjentce, należy:

1. Potwierdzić, że walproinian jest odpowiednią metodą leczenia dla pacjentki.

- Należy potwierdzić, że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.
- Należy zadbać o wykonywanie systematycznych (co najmniej raz do roku) kontroli leczenia.

2. Wyjaśnić i upewnić się, że pacjentka rozumie:

- zagrożenia dotyczące ciąży wynikające z choroby zasadniczej,
- zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży,
- konieczność przestrzegania zasad skutecznej antykoncepcji nieprzerwanie przez cały okres leczenia walproinianem w celu uniknięcia nieplanowanej ciąży oraz w razie konieczności – wykonania testu ciążowego (testu ciążowego z próbki osocza),
- konieczność odbycia natychmiastowej wizyty u swojego lekarza w przypadku zajścia w ciążę,
- konieczność odbywania systematycznych (co najmniej raz do roku) kontroli leczenia.

3. Omówić metody antykoncepcji i zależnie od potrzeb skierować pacjentkę na poradnictwo z zakresu planowania rodziny.

4. Dotyczy specjalisty:

- Wspólnie z pacjentką lub jej rodzicami/opiekunem prawnym/opiekunem należy wypełnić i podpisać Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem:
 - ten dokument ma na celu dostarczenie stosownych informacji i upewnienie się, że pacjentka w pełni zrozumiała zagrożenia i zalecenia związane ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży,
 - egzemplarz podpisanego Formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy zachować w dokumentacji medycznej pacjentki (w miarę możliwości w wersji elektronicznej), a drugi egzemplarz

5. Lekarze przepisujący lek: należy przekazać egzemplarz Poradnika dla pacjentki pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

6. Farmaceuci:

- Należy zadbać o przekazanie Karty pacjentki przy każdorazowym wydaniu walproinianu i upewnić się, że pacjentka rozumie jej treść.
- Należy zalecić pacjentce, aby zachowała Kartę pacjentki.
- Należy zintensyfikować komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, w tym na temat konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Należy upewnić się, czy pacjentka otrzymała Poradnik dla pacjentki, oraz przypomnieć, że informacje na temat stosowania walproinianu można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniary.pl.
- Należy zalecić pacjentce, aby nie przerywała stosowania leku zawierającego walproinian i aby pilnie skontaktowała się ze swoim specjalistą w przypadku podejrzenia ciąży.
- Należy wydawać walproinian

7. Należy zaplanować przeprowadzenie oceny konieczności stosowania leczenia walproinianem w momencie, gdy pacjentka będzie planowała zajście w ciążę.

C. KOBIETY ZDOLNE DO ZAJŚCIA W CIĄŻĘ, KTÓRE PLANUJĄ ZAJŚCIE CIĄŻĘ

1. Przypomnieć pacjentce o ryzyku wystąpienia wad wrodzonych oraz zaburzeń rozwoju upewnić się, że je rozumie.

- Należy poinformować pacjentkę, że w przypadku przyjmowania walproinianu w czasie ciąży te zaburzenia mogą powodować ciężką niepełnosprawność.
- Suplementacja kwasem foliowym przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej,
- która może wystąpić w każdej ciąży. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, że zapobiega to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian¹¹.
- Należy jednak również poinformować pacjentkę o zagrożeniach spowodowanych brakiem leczenia napadów padaczkowych lub choroby afektywnej dwubiegowej.

2. Jeśli jest to możliwe, należy zmienić leczenie pacjentki na inne i odstawić walproinian:

- Proszę zapoznać się z treścią rozdziału 5 niniejszego Poradnika dotyczącą zmiany leczenia walproinianem na inne lub odstawienia walproinianu.
- Należy poinstruować pacjentkę, aby nie przerywała stosowania antykoncepcji, dopóki leczenie nie zostanie całkowicie zmienione.
- Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni kierować swoje pacjentki do specjalisty w celu ewentualnej zmiany lub odstawienia leczenia.

3. Skierować pacjentkę do specjalisty w celu uzyskania porad z zakresu planowania rodziny.

4. Poinstruować pacjentkę, aby jak najszybciej skonsultowała się ze swoim lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistą w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia ciąży.

- Jest to konieczne w celu rozpoczęcia właściwej obserwacji ciąży.
- Obejmuje ona obserwację prenatalną celem wykrycia ewentualnych wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.
- W przypadku wizyty pacjentki w związku z ciążą należy skierować ją wraz z partnerem do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży.

5. Lekarze przepisujący lek: należy przekazać egzemplarz Poradnika dla pacjentki pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

6. Farmaceuci:

- Należy zadbać o przekazanie Karty pacjentki przy każdorazowym wydaniu walproinianu i upewnić się, że pacjentka rozumie jej treść.
- Należy zalecić pacjentce, aby zachowała Kartę pacjentki.
- Należy zintensyfikować komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, w tym na temat konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Należy upewnić się, czy pacjentka otrzymała Poradnik dla pacjentki, oraz przypomnieć, że informacje na temat stosowania walproinianu można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl.
- Należy zalecić pacjentce, aby nie przerywała stosowania leku zawierającego walproinian i aby natychmiast skontaktowała się ze swoim specjalistą w przypadku planowania lub podejrzenia ciąży.
- Należy wydawać walproinian w oryginalnym opakowaniu, na którym zamieszczono stosowne ostrzeżenie.

7. Dotyczy specjalisty:

- Wspólnie z pacjentką lub jej rodzicami/opiekunem prawnym/opiekunem należy wypełnić i podpisać Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem:
 - ten dokument ma na celu dostarczenie stosownych informacji i upewnienie się, że pacjentka w pełni zrozumiała zagrożenia i zalecenia związane ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży,
 - egzemplarz podpisanego Formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy zachować w dokumentacji medycznej pacjentki (w miarę możliwości w wersji elektronicznej), a drugi egzemplarz przekazać pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

D. KOBIETY W NIEPLANOWANEJ CIĄŻY

1. Należy jak najszybciej umówić pacjentkę na pilną wizytę w celu oceny leczenia.

2. Należy wyjaśnić pacjentce, dlaczego powinna kontynuować swoje leczenie do dnia wizyty u lekarza.

- Chyba że jest Pani/Pan w stanie udzielić innej porady na podstawie przeprowadzonej oceny sytuacji.

3. Jeśli jest to możliwe, zmienić leczenie pacjentki na inne i odstawić walproinian.

- Proszę zapoznać się z treścią rozdziału 5 niniejszego Poradnika dotyczącą zmiany leczenia walproinianem na inne lub odstawienia walproinianu.

4. Należy upewnić się, że pacjentka:

- w pełni rozumiała zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w ciąży,
- rozważyła konieczność dodatkowego poradnictwa.

5. Rozpocząć specjalistyczną obserwację prenatalną.

- Oznacza to rozpoczęcie właściwej obserwacji ciąży.
- Obejmuje ona obserwację prenatalną celem wykrycia ewentualnych wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.
- Pacjentkę i jej partnera należy skierować do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży.

6. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni kierować swoje pacjentki do specjalisty w celu zmiany lub odstawienia leczenia.

7. Lekarze przepisujący lek: należy przekazać egzemplarz Poradnika dla pacjentki pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

8. Farmaceuci:

- Należy zadbać o przekazanie Karty pacjentki przy każdorazowym wydaniu walproinianu i upewnić się, że pacjentka rozumie jej treść.
- Należy zalecić pacjentce, aby zachowała Kartę pacjentki.
- Należy zintensyfikować komunikaty dotyczące bezpieczeństwa.
- Należy upewnić się, czy pacjentka otrzymała Poradnik dla pacjentki, oraz przypomnieć, że informacje na temat stosowania walproinianu można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl.
- Należy zalecić pacjentce, aby nie przerywała stosowania leku zawierającego walproinian i aby natychmiast skontaktowała się ze swoim specjalistą.
- Należy wydawać walproinian w oryginalnym opakowaniu, na którym zamieszczono stosowne ostrzeżenie.

9. Dotyczy specjalisty:

- Wspólnie z pacjentką lub jej rodzicami/opiekunem prawnym/opiekunem należy wypełnić i podpisać Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem:
 - ten dokument ma na celu dostarczenie stosownych informacji i upewnienie się, że pacjentka w pełni zrozumiała zagrożenia i zalecenia związane ze stosowaniem walproinianu w czasie ciąży,
 - egzemplarz podpisanego Formularza corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy zachować w dokumentacji medycznej pacjentki (w miarę możliwości w wersji elektronicznej), a drugi egzemplarz przekazać pacjentce lub jej rodzicom/opiekunowi prawnemu/opiekunowi.

5. ZMIANA LECZENIA WALPROINIANEM NA INNE LUB ODSTAWIENIE WALPROINIANU

Pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową

Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, chyba że spełnione są warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz rozdział 3 niniejszego Poradnika).

Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, lekarz przepisujący lek powinien zmienić leczenie na inne. Zmiana leczenia pacjentki powinna być dokonana przed zajściem w ciążę i przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie walproinianem należy zamienić na inną terapię, a lek całkowicie odstawić.

Zagadnienia ogólne dotyczące pacjentek z chorobą afektywną dwubiegunową:

„Jeżeli konieczne jest odstawienie stabilizatorów nastroju, zaleca się powolne redukowanie dawki, gdyż zmniejsza to ryzyko nawrotu objawów”¹².

„Z tego względu należy stopniowo odstawiać walproinian w okresie kilku tygodni, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi objawów. W przypadku wystąpienia ostrego epizodu maniakalnego u ciężarnej kobiety przyjmującej walproinian zaleca się znacznie szybszą, krzyżową zamianę na alternatywny lek”¹³.

Pacjentki z padaczką

Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane w czasie ciąży, chyba że nie jest dostępna inna odpowiednia metoda leczenia.

Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, chyba że spełnione są warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz rozdział 3 niniejszego Poradnika).

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić terapię walproinianem i rozważyć inne możliwości leczenia. Należy podjąć wszelkie możliwe starania, aby zmienić leczenie pacjentki na inne odpowiednie leczenie przed zajściem w ciążę i przed przerwaniem stosowania antykoncepcji. Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas terapii walproinianem, należy ją natychmiast skierować do specjalisty w celu rozważenia innych możliwości leczenia.

Zagadnienia ogólne dotyczące pacjentek z padaczką:

Zalecenia grupy roboczej Komisji do Spraw Europejskich Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (CEA-ILAE) i Europejskiej Akademii Neurologii (EAN):

- „Odstawianie leku odbywa się zazwyczaj stopniowo w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy, co pozwala na identyfikację prawdopodobnie najlepszej minimalnej dawki koniecznej na wypadek wystąpienia napadu padaczkowego w okresie odstawiania leku”.
- „Przestawienie pacjenta z walproinianu na alternatywne leczenie trwa na ogół co najmniej 2-3 miesiące. Najczęściej nowy lek jest najpierw stopniowo wprowadzany jako dodatek do walproinianu. Może to trwać do 6 tygodni, zanim osiągnięta zostanie potencjalnie skuteczna dawka nowego leku. Następnie należy podjąć próbę stopniowego odstawienia walproinianu”.

Jeżeli w wyjątkowych sytuacjach, pomimo znanych zagrożeń związanych ze stosowaniem walproinianu w ciąży i po starannym rozważeniu alternatywnego leczenia, ciężarna kobieta (lub kobieta planująca zajście w ciążę) musi otrzymywać walproinian z powodu padaczki:

- Nie określono dawki granicznej uznawanej za dawkę niepowodującą żadnego ryzyka. Niemniej jednak ryzyko wystąpienia wad wrodzonych oraz zaburzeń rozwoju jest wyższe w przypadku stosowania większych dawek.
- Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i dzielić dobową dawkę walproinianu na kilka mniejszych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia.
- Preferowane jest stosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, aby uniknąć wysokiego szczytowego stężenia leku w osoczu.
- Wszystkie pacjentki, które stosowały walproinian w czasie ciąży, oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty posiadającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży.

Piśmiennictwo

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback 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. 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
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L i wsp. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10): 2058-65.
5. Cummings i wsp. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643-647.
6. Meador K i wsp. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597-1605.
7. Thomas S.V i wsp. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13): 229-236.
8. 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.
9. Christensen J i wsp. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696-1703.
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. 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.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P i wsp. 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.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate EMA/679681/2017.