

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.

Cel niniejszego Przewodnika	3
Streszczenie	4
1. Informacje na temat wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych ...	6
• Wady wrodzone	6
• Zaburzenia neurorozwojowe	6
2. Rola różnych fachowych pracowników opieki zdrowotnej	7
3. Warunki przepisywania walproinianu: Program Zapobiegania Ciąży	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

Niniejszy Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej jest narzędziem edukacyjnym będącym częścią **Programu Zapobiegania Ciąży 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 włączenia 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 neurorozwojowych.

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).

GINEKOLODZY/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 NEUROROZWOJOWYCH

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

Metaanaliza (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazała ciężkie wrodzone wady rozwojowe u około 11% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż w populacji ogólnej (około 2-3%). U dzieci narażonych w okresie życia płodowego na wielolekową terapię przeciwpadaczkową zawierającą walproinian ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych jest większe niż u dzieci narażonych na wielolekową terapię przeciwpadaczkową niezawierającą walproinianu. Ryzyko jest zależne od dawki w monoterapii walproinianem, a dostępne dane wskazują, że ryzyko jest także zależne od dawki w terapii wielolekowej zawierającej walproinian. Nie udało się jednak ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko to nie występuje.

Do najczęstszych rodzajów wad rozwojowych należą wady cewy nerwowej, nieprawidłowości kształtu twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenozą, 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.²
- wady rozwojowe oka [w tym szczelina oka (colobomy), małopocze], występujące razem z innymi wadami wrodzonymi. Wymienione wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie

2. ZABURZENIA NEUROROZWOJOWE

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (w tym autyzmu) wydaje się zależne od dawki, gdy walproinian jest stosowany w monoterapii, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. W przypadku stosowania walproinianu w czasie ciąży w terapii wielolekowej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa było również istotnie zwiększone w porównaniu z dziećmi z populacji ogólnej lub urodzonymi przez matki z nieleczoną padaczką. Niepewny jest także dokładny ciążyowy okres zagrożenia tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

Gdy walproinian jest podawany w monoterapii, badania³⁻⁸ 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 przeciwpadaczkowe⁷. 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-krotne⁹).

2. ROLA RÓŻNYCH FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ*

SPECJALISTA:

- Rozpoznanie.
- Włączenie leczenia po uzyskaniu negatywnego wyniku testu ciążyowego (tj. testu ciążyowego 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, PIEŁĘGNIARKA:

- 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.

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 użytkownicy, np. wkładkę wewnątrzmaciczną lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy oceniać 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.

* Patrz również zalecenia w rozdziale 4 niniejszego Poradnika.

4. LECZENIE PACJENTEK WALPROINIANEM

A. PACJENTKA - PIERWSZA RECEPТА

Jeśli po przeprowadzeniu badania lekarskiego rozważy 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 zrozumiiała 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 wy daniu 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.

8. 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.walproiniiany.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.

1. Przypomnieć pacjentce o ryzyku wystąpienia wad wrodzonych oraz zaburzeń neurorozwojowych 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 dwubiegunowej.

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.

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 zrozumiała zagrożenia związane ze stosowaniem walproinianu w ciąży,
- rozważy 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”¹¹.

„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”¹².

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.

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsomsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case- control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L i wsp. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10): 2058-65.
4. Cummings i wsp. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643-647.
5. Meador K i wsp. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597-1605.
6. Thomas S.V i wsp. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13): 229-236.
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3): 244-52.
8. Christensen J i wsp. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696-1703.
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, 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
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug; 19(8): 803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate EMA/679681/2017.