

▼ Medicamentele care conțin valproat și derivați:

Informații despre riscurile utilizării de valproat

la femei și la gravide

Contracepția și prevenirea sarcinii

Citiți această broșură cu atenție înainte de a prescrie valproat pacientelor dumneavoastră.

Această broșură reprezintă o măsură de reducere la minimum a riscului, parte a Programului de prevenire a sarcinii, care are drept scop reducerea la minimum a expunerii la valproat pe durata sarcinii.

Informații despre utilizarea valproatului pot fi accesate și la:

www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),

www.valproate-information.at (pentru Convulex),

www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),

www.arenagroup.ro (pentru Valepil).

CUPRINS

Scopul acestui ghid

Rezumat

- 1. Informații despre malformații congenitale și tulburări de dezvoltare**
 - Malformații congenitale
 - Tulburări de dezvoltare
- 2. Rolul diverselor categorii de profesioniști din domeniul sănătății (PDS)**
- 3. Condițiile prescrierii de valproat: Programul de prevenire a sarcinii**
- 4. Tratamentul cu valproat în cazul pacienților de sex feminin**
 - Pacienți de sex feminin – inițierea tratamentului
 - Femei aflate la vârstă fertilă care nu intenționează să rămână gravide
 - Femei aflate la vârstă fertilă care intenționează să rămână gravide
 - Femei gravide cu sarcină neplanificată
- 5. Schimbarea sau întreruperea tratamentului cu valproat**
 - Paciente cu tulburare bipolară
 - Paciente cu epilepsie

SCOPUL ACESTUI GHID

Acest Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) este un material educațional, parte a **Programului de prevenire a sarcinii în tratamentul cu valproat**, care se adresează atât profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS), cât și pacienților.

Scopul său este de a oferi informații despre potențialul teratogen asociat cu administrarea de valproat în timpul sarcinii, despre măsurile necesare pentru reducerea la minimum a riscurilor pentru pacientele dumneavoastră și de a vă asigura că pacienta dumneavoastră are un nivel adecvat de înțelegere a acestui risc.

Ghidul oferă informații actualizate despre riscul de apariție a **malformațiilor congenitale** și a **tulburărilor de dezvoltare neurologică** la copiii expuși la valproat în timpul sarcinii.

Natura riscurilor pentru copiii expuși la valproat în timpul sarcinii este aceeași indiferent de patologia pentru care a fost prescris tratamentul cu valproat. Prin urmare, măsurile de reducere la minimum a riscurilor descrise în acest Ghid sunt valabile indiferent de indicația terapeutică.

Profesioniștii din domeniul sănătății cărora li se adresează acest ghid includ, dar nu se limitează la: medici specialiști implicați în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare (cu specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie, psihiatrie pediatrică), medici pediatri, medici de medicină generală/medicină de familie, medici cu specialitatea obstetrică-ginecologie, moașe și farmaciști.

Materialele educaționale pentru valproat create în mod special pentru copiii de sex feminin, adolescente și femei aflate la vârsta fertilă tratate cu valproat, cuprind:

- *Ghidul pacientei*
- *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor*
- *Cardul pacientei*

Utilizați această broșură împreună cu *Ghidul pacientei*.

Trebuie să înmânați un exemplar din *Ghidul pacientei* tuturor pacienților de sex feminin care urmează tratament cu valproat – copii de sex feminin, adolescente și femei aflate la vârsta fertilă (sau părinților/tutorelui/persoanelor care le îngrijesc, în cazul pacienților care sunt minore sau nu au capacitatea de a lua o decizie informată).

Trebuie să utilizați *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* și să explicați clar utilizarea lui la inițierea tratamentului cu valproat, cu ocazia fiecărei reevaluări anuale a tratamentului cu valproat de către medicul specialist și în eventualitatea unei sarcini apărute în timpul tratamentului.

De fiecare dată când este eliberată rețeta pentru valproat, trebuie să înmânați pacienților dumneavoastră de sex feminin *Cardul pacientei*.

În cazul pacienților minore sau care nu au capacitatea de a lua o decizie informată, trebuie să furnizați părinților/tutorelui/persoanelor care le îngrijesc informațiile și recomandările despre metodele eficiente de contracepție și despre utilizarea valproatului în timpul sarcinii, asigurându-vă că au înțeles în mod clar conținutul acestora.

Înainte de prescrierea tratamentului cu valproat, vă rugăm să consultați versiunea actualizată a Rezumatului Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele care conțin valproat.

REZUMAT

Medicamentele cu valproat conțin acid valproic care, atunci când este administrat în timpul sarcinii, este asociat cu:

- Risc crescut de malformații congenitale
- Risc crescut de tulburări de dezvoltare.

MEDICI SPECIALIȘTI ȘI MEDICI DE FAMILIE*:

Tratamentul cu valproat poate fi inițiat la copiii de sex feminin și la adolescente doar dacă alte tratamente nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate.

Înainte de inițierea tratamentului cu valproat trebuie exclusă prezența sarcinii. Pentru a elimina posibilitatea utilizării accidentale în sarcină, tratamentul cu valproat nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă care nu au un rezultat negativ la testul de sarcină (testul de sarcină din plasmă) confirmat de un specialist în domeniul sănătății.

Dacă luați hotărârea să prescrieți tratamentul cu valproat unui copil de sex feminin, adolescente sau femei aflate la vârstă fertilă, tratamentul trebuie reevaluat regulat, cel puțin anual.

Pacienți de sex feminin – prescripția inițială

1. Inițiați tratamentul cu valproat doar dacă nu există o alternativă adecvată de tratament.
2. Explicați pacientei dumneavoastră riscurile legate de expunerea la valproat pe durata sarcinii.
3. Explicați pacientei dumneavoastră că utilizarea fără întrerupere a unei metode eficiente de contracepție, este obligatorie pe întreaga durată a tratamentului cu valproat.
4. Instruiți-vă pacienta să vă anunțe imediat ce suspectează că ar fi gravidă sau este gravidă.

Femei aflate la vârstă fertilă – care nu intenționează să rămână gravide

1. Reevaluați la fiecare control oportunitatea tratamentului cu valproat pentru pacienta dumneavoastră.
2. Reamintiți-i pacientei dumneavoastră la fiecare control despre riscurile legate de expunerea la valproat pe durata sarcinii.
3. Reamintiți-i pacientei dumneavoastră la fiecare control că utilizarea fără întrerupere a unei metode eficiente de contracepție este obligatorie pe întreaga durată a tratamentului cu valproat.
4. Reamintiți-i pacientei dumneavoastră la fiecare control să vă anunțe imediat dacă suspectează că ar fi gravidă sau este gravidă.

Femei aflate la vârstă fertilă – care intenționează să rămână gravide

1. Reamintiți-i pacientei dumneavoastră despre riscurile legate de expunerea la valproat pe durata sarcinii.
2. Întrerupeți tratamentul cu valproat și schimbați-l cu o altă variantă terapeutică, dacă aceasta este potrivită pentru pacienta dumneavoastră (vezi punctul 5 al acestui ghid).
3. Reamintiți-i pacientei dumneavoastră că schimbarea tratamentului necesită timp.
4. Explicați pacientei dumneavoastră că utilizarea contracepției trebuie întreruptă doar după oprirea completă a tratamentului cu valproat.

Femei gravide cu sarcină neplanificată

1. Programați de urgență o consultație cu pacienta dumneavoastră.
2. Explicați-i de ce trebuie să-și continue tratamentul până la momentul programării.
3. Asigurați-vă că pacienta dumneavoastră și partenerul acesteia au înțeles riscurile legate de expunerea la valproat și îndrumați-i către un medic specialist pentru recomandări suplimentare.
4. Întrerupeți tratamentul cu valproat și schimbați-l cu un alt tratament, dacă acesta este adecvat pentru pacienta dumneavoastră (vezi punctul 5 al acestui ghid).

MEDICI SPECIALIȘTI OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE, MOAȘE*

1. Acordați consiliere în ceea ce privește metodele de contracepție și planificare a sarcinilor,
2. Furnizați informații despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii,
3. Atunci când o pacientă gravidă se prezintă la consult, trebuie să trimiteți pacienta împreună cu partenerul acesteia către un medic cu specialitatea genetică medicală, pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă.

FARMACIȘTI*:

1. Asigurați-vă că oferiți *Cardul pacientei* la fiecare eliberare a prescripției de valproat și că pacientele înțeleg conținutul acestui card.
2. Reamintiți-i pacientei despre mesajele de siguranță, inclusiv de necesitatea utilizării unei metode eficiente de contracepție.
3. Recomandați pacientei să nu oprească tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat medicului său atunci când intenționează să rămână gravidă sau suspectează o sarcină.

*Mai multe detalii pot fi găsite în punctul 2 al acestui ghid.

1. INFORMAȚII DESPRE MALFORMAȚII CONGENITALE ȘI TULBURĂRI DE DEZVOLTARE

Medicamentele cu valproat conțin acid valproic, o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute, care poate determina malformații congenitale. Datele disponibile arată, de asemenea, că expunerea *in utero* la valproat poate fi asociată cu un risc crescut de tulburări de dezvoltare. Aceste riscuri sunt descrise pe scurt mai jos.

1. MALFORMAȚII CONGENITALE

Datele rezultate din două meta-analize (care includ registre și studii de cohortă) au arătat că 10,73% (interval de încredere 95%: 8,16-13,29%)¹ până la 10,93% (interval de încredere 95%: 8,91-13,13%)² dintre copiii născuți de femei diagnosticate cu epilepsie, expuse la monoterapie cu valproat în timpul sarcinii, au avut malformații congenitale. Acesta reprezintă un risc de apariție a malformațiilor congenitale mai mare decât la populația generală, pentru care riscul este în jur de 2-3%¹. Datele disponibile arată că riscul este proporțional cu doza, astfel încât riscul este cel mai ridicat la doze mai mari (în jur de 1 g zilnic). Datele disponibile nu permit stabilirea unui prag al dozei sub care nu există niciun risc.

Cele mai frecvente tipuri de malformații includ defecte de tub neural, dismorfism facial, cheiloschizis și palatoschizis, craniostenoză, defecte cardiace, renale și urogenitale, defecte ale membrilor (inclusiv aplazie bilaterală a radiusului) și multiple malformații care implică diferite sisteme ale organismului.

2. TULBURĂRI DE DEZVOLTARE

Expunerea *in utero* la valproat poate avea efecte adverse asupra dezvoltării mintale și fizice a copiilor expuși. Riscul pare să fie proporțional cu doza, însă, datele disponibile nu permit stabilirea unui prag al dozei sub care nu există riscuri. Nu este sigură perioada gestațională exactă cu risc de apariție a acestor efecte și deci nu poate fi exclusă prezența unui risc, indiferent de momentul sarcinii în care are loc expunerea.

Studiile³⁻⁶ efectuate la copii de vârstă preșcolară arată că până la 30-40% dintre copiii cu antecedente de expunere la valproat *in utero* prezintă probleme de dezvoltare în primii ani ai copilăriei, cum sunt întârzieri în achiziția vorbirii și a mersului, prezentând abilități intelectuale mai reduse, abilități lingvistice (vorbire și înțelegere) mai sărace și probleme de memorie.

Coeficientul de inteligență (IQ) măsurat la copiii de vârstă școlară (cu vârsta de 6 ani) cu antecedente de expunere la valproat *in utero* a fost în medie cu 7-10 puncte mai mic decât cel al copiilor expuși la alte medicamente antiepileptice⁷. Deși nu poate fi exclus rolul altor factori care să contribuie la acest fapt, există dovezi la copiii expuși la valproat că riscul afectării capacității intelectuale ar fi independent de IQ-ul mamei.

Există date limitate privind rezultatele pe termen lung.

Datele disponibile arată existența unui risc crescut de apariție a tulburărilor din spectrul autismului (de aproximativ trei ori) și a autismului în copilărie (de aproximativ cinci ori) la copiii cu antecedente de expunere la valproat *in utero*, comparativ cu populația generală de studiu⁸.

Date limitate sugerează o posibilitate mai mare de apariție a simptomelor deficitului de atenție/tulburării hiperkinetice (ADHD) la copiii cu antecedente de expunere la valproat *in utero*.⁹

2. ROLUL DIVERSELOR CATEGORII DE PROFESIONIȘTI DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII (PDS)*

MEDIC SPECIALIST PRESCRIPTOR:

- Formulează diagnosticul.
- Inițiază tratamentul după obținerea unui rezultat negativ la testul de sarcină (cum este determinarea gonadotropinei corionice umane (HCG) din sânge).
- Explică riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică la administrarea de valproat pe durata sarcinii și se asigură că pacienta înțelege acest risc.
- Furnizează *Ghidul pacientei* și reamintește că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârsta fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii pot fi accesate și la adresele:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).
- Oferă recomandări pentru contracepția eficientă și prevenirea sarcinii.
- Revizuieste anual sau ori de câte ori este nevoie tratamentul.
- Schimbă și întrerupe tratamentul.
- Completează și semnează împreună cu pacienta *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* la:
 - inițierea tratamentului,
 - fiecare evaluare anuală,
 - momentul în care o pacientă se adresează pentru o sarcină planificată sau neplanificată
- În cazul expunerii la valproat în timpul sarcinii, va îndruma pacienta către un specialist pentru monitorizarea sarcinii și către un medic cu specialitatea genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă.

MEDIC DE FAMILIE:

- Trimite pacienta la medicul de specialitate potrivit pentru confirmarea diagnosticului de epilepsie sau de tulburare bipolară și pentru a iniția tratamentul.
- Se asigură de continuitatea tratamentului.
- Reamintește pacientei de controlul anual la medicul specialist.
- Oferă informații complete despre riscurile utilizării de valproat în timpul sarcinii și se asigură că pacienta le înțelege.
- Oferă recomandări pentru contracepția eficientă și prevenirea sarcinii.
- Trimite pacienta la medicul specialist, atunci când pacienta i se adresează pentru sarcină.
- Trimite pacienta către medicul specialist pentru schimbarea și întreruperea tratamentului sau dacă starea pacientei se agravează.
- Înmânează *Ghidul pacientei* și reamintește că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârsta fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii pot fi accesate și la adresele:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).

MEDIC CU SPECIALITATEA OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE; MOAȘĂ

- Oferă consiliere în ceea ce privește contracepția eficientă și prevenirea sarcinii.

- Oferă informații complete despre riscurile utilizării de valproat în timpul sarcinii și se asigură că pacienta le înțelege.
- Trimite pacienta la medicul specialist, atunci când pacienta i se adresează pentru sarcină.
- Atunci când pacienta se prezintă pentru o sarcină, trimite pacienta și partenerul acesteia la un medic specialist în genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă.

FARMACIST:

- Se asigură că înmânează *Cardul pacientei* la fiecare eliberare a prescripției de valproat și că pacienta înțelege conținutul acestuia.
- Reamintește pacientei de mesajele de siguranță, inclusiv de necesitatea unei contracepții eficiente.
- Se asigură că pacienta a primit *Ghidul pacientei* și îi reamintește că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârsta fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii, pot fi accesate și la adresele:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).
- Sfătuiește pacienta să nu oprească tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat medicului său dacă intenționează să rămână gravidă sau suspectează o sarcină.
- Eliberează valproatul în ambalajul original, care conține un avertisment pe ambalajul secundar. Scoaterea din ambalaj trebuie evitată. În situațiile în care acest lucru nu poate fi realizat, va înmâna întotdeauna un exemplar de prospect, *Cardul pacientei* și ambalajul secundar, dacă este disponibil.

*vezi, de asemenea, recomandările din punctul 4 al acestui Ghid.

3. CONDIȚIILE PRESCRIERII DE VALPROAT: PROGRAMUL DE PREVENIRE A SARCINII

Tratamentul cu valproat este indicat în epilepsie și tulburarea bipolară.

La copiii de sex feminin, la adolescentele și la femeile aflate la vârsta fertilă, tratamentul cu valproat trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare.

Tratamentul cu valproat nu trebuie inițiat la copiii de sex feminin, adolescente și femei aflate la vârstă fertilă, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate.

Tratamentul cu valproat poate fi inițiat la **copii de sex feminin, adolescente și femei aflate la vârstă fertilă**, numai dacă sunt îndeplinite condițiile Programului de prevenire a sarcinii pentru valproat (prezentat mai jos).

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că:

- În fiecare caz în parte trebuie analizate circumstanțele individuale, cu implicarea pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul acesteia, a discuta opțiunile terapeutice și pentru a asigura faptul că pacienta înțelege riscurile și măsurile care trebuie luate pentru a reduce la minimum aceste riscuri.
- Se evaluează riscul potențial de sarcină pentru toate pacientele.

- Pacienta a înțeles și a luat la cunoștință despre riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică, inclusiv amploarea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat *in utero*.
- Pacienta înțelege necesitatea de a efectua un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul acestuia, ori de câte ori este nevoie.
- Pacienta este sfătuită în ceea ce privește contracepția și este capabilă să se conformeze necesității de a utiliza mijloace eficiente de contracepție*, fără întrerupere pe întreaga durată a tratamentului cu valproat.
- Pacienta înțelege necesitatea reevaluării periodice a tratamentului (cel puțin anuală), de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a epilepsiei/tulburării bipolare/migrenei.
- Pacienta înțelege necesitatea de a se adresa medicului imediat ce intenționează să rămână gravidă, asigurându-se astfel o discuție în timp util și schimbarea tratamentului cu unul alternativ înainte de concepție și înainte de renunțarea la măsurile contraceptive.
- Pacienta înțelege necesitatea de a se adresa imediat medicului său în caz de sarcină.
- Pacienta a primit *Ghidul pacientei*.
- Pacienta a confirmat înțelegerea riscurilor și precauțiilor necesare asociate cu utilizarea valproatului (*Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor*).

Aceste condiții sunt valabile și în cazul femeilor care nu sunt active din punct de vedere sexual, cu excepția situației în care medicul prescriptor consideră că există argumente ferme care să indice absența riscului de apariție a sarcinii.

* Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficientă de contracepție (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este dispozitivul intrauterin sau implantul contraceptiv) sau două metode complementare de contracepție, dintre care o metodă tip barieră. În fiecare caz în parte trebuie analizate circumstanțele individuale, la alegerea metodei contraceptive, invitând pacienta să participe la discuție, pentru a-i garanta angajamentul acesteia și compliancea la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă prezintă amenoree, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contracepția eficientă.

4. TRATAMENTUL PACIENȚILOR DE SEX FEMININ CU VALPROAT

A. PACIENȚI DE SEX FEMININ-INIȚIEREA TRATAMENTULUI

Iată ceea ce trebuie să faceți dacă – după evaluarea medicală – aveți în vedere prescrierea de valproat pacientei dumneavoastră, pentru prima dată. Trebuie să:

În primul rând

1. **Confirmați că tratamentul cu valproat este adecvat pentru pacienta dumneavoastră.**
 - Trebuie să stabiliți că alternativele de tratament nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate.
2. **Explicați și asigurați-vă că pacienta dumneavoastră sau părinții/tutorele/persoana care o îngrijește au înțeles pe deplin următoarele:**
 - Înainte de a prescrie pentru prima dată tratamentul, trebuie exclusă prezența sarcinii prin intermediul unui rezultat negativ la testul de sarcină (de exemplu determinarea HCG din sânge) și ulterior, dacă este necesar.
 - Riscurile pentru sarcină determinate de afecțiunea pacientei.
 - Riscurile specifice legate de utilizarea valproatului în sarcină.
 - Necesitatea de a utiliza o metodă eficientă de contracepție, fără întrerupere, pe întreaga durată a tratamentului cu valproat, pentru a evita o sarcină neplanificată.

- Necesitatea reevaluării periodice a tratamentului pacientei (cel puțin anuală) de către medicul specialist.
- Necesitatea de a se adresa imediat medicului în caz de sarcină.

3. Recomandări în cazul prescrierii de valproat copiilor de sex feminin și adolescentelor:

- Stabiliți cel mai potrivit moment pentru a sfătui pacienta cu privire la metodele de contracepție și prevenire a sarcinii (trimiteți pacienta la un specialist pentru consiliere, dacă este nevoie).
- Explicați părinților/tutorei/persoanelor care îngrijesc pacienta (și pacientei în funcție de vârsta acesteia) riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică.
- Explicați părinților/tutorei/persoanelor care îngrijesc pacienta (și pacientei în funcție de vârsta acesteia) importanța prezentării la specialist imediat ce adolescenta tratată cu valproat are menarhă.
- Reevaluați necesitatea tratamentului cu valproat cel puțin anual și luați în considerare opțiuni alternative de tratament la adolescentele care au avut menarhă.
- Evaluați toate opțiunile pentru a schimba tratamentul copilului de sex feminin/adolescente cu un alt tratament până la atingerea vârstei adulte.

În al doilea rând, trebuie să oferiți pacientei dumneavoastră informații suplimentare:

4. Medici prescriptori: înmânați pacientei dumneavoastră/ părinților/tutorei/persoanei care o îngrijește un exemplar din *Ghidul pacientei*.

5. Farmaciști:

- Asigurați-vă că este furnizat *Cardul pacientei* la fiecare eliberare a prescripției de valproat și că pacienta înțelege conținutul său.
- Instruiți pacienta să păstreze *Cardul pacientei*.
- Reamintiți-i pacientei mesajele de siguranță, inclusiv despre necesitatea utilizării unei contracepții eficiente.
- Asigurați-vă că pacienta a primit *Ghidul pacientei* și reamintiți-i că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârsta fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii pot fi accesate și la adresele:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).
- Sfătuiți pacientele să nu întrerupă tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat medicului lor atunci când intenționează să rămână gravide sau în cazul în care suspectează o sarcină.
- Eliberați valproatul în ambalajul original, care conține un avertisment pe ambalajul secundar. Scoaterea din ambalaj trebuie evitată. În situațiile în care acest lucru nu poate fi realizat, înmânați întotdeauna un exemplar de prospect, *Cardul pacientei* și ambalajul secundar, dacă este disponibil.

În cele din urmă

6. Pentru medicul specialist:

- Completați și semnați *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* împreună cu pacienta dumneavoastră sau părinții/tutorele/persoana care o îngrijește:
 - Acest formular are rolul de a vă asigura că pacienta a înțeles pe deplin riscurile și recomandările asociate cu utilizarea de valproat în timpul sarcinii.
 - Păstrați un exemplar semnat al *Formularului anual de luare la cunoștință a riscurilor* în fișa de observație a pacientei (dacă este posibil o copie în format electronic) și dați un exemplar pacientei sau părinților/tutorei/persoanei care o îngrijește.

7. Stabiliți să analizați oportunitatea tratamentului atunci când pacienta dumneavoastră intenționează să rămână gravidă sau când este capabilă să rămână gravidă.

B. FEMEILE AFLATE LA VÂRSTĂ FERTILĂ CARE NU INTENȚIONEAZĂ SĂ RĂMÂNĂ GRAVIDE

Iată ceea ce trebuie să faceți dacă – după evaluarea medicală – aveți în vedere să prescrieți din nou valproat pacientei dumneavoastră. Trebuie să:

În primul rând

- 1. Confirmați că tratamentul cu valproat este adecvat pentru pacienta dumneavoastră.**
 - Trebuie să aveți confirmarea că alte tratamente nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate.
 - Trebuie să realizați o reevaluare periodică (cel puțin anuală) a tratamentului.
- 2. Explicați-i și asigurați-vă că pacienta dumneavoastră înțelege.**
 - Riscurile pentru sarcină determinate de afecțiunea pacientei
 - Riscurile legate de utilizarea valproatului în sarcină
 - Necesitatea de a utiliza o metodă eficientă de contracepție, fără întreruperi, pe întreaga durată a tratamentului cu valproat, pentru a evita o sarcină neplanificată și, dacă este necesar, efectuarea unui test de sarcină (determinarea HCG din sânge)
 - Necesitatea de a se adresa imediat medicului în caz de sarcină
 - Necesitatea reevaluării periodice (cel puțin anual) a tratamentului.
- 3. Discutați despre metodele de contracepție și trimiteți pacienta, dacă este nevoie, la consiliere prenatală.**

În al doilea rând, trebuie să oferiți pacientei dumneavoastră informații suplimentare:

- 4. Medici prescriptori: înmânați pacientei dumneavoastră/părinților/tutorei/persoanei care o îngrijește un exemplar al *Ghidului pacientei*.**
- 5. Farmaciști:**
 - Asigurați-vă că oferiți *Cardul pacientei* la fiecare eliberare a prescripției de valproat și că pacienta înțelege conținutul acestuia.
 - Instruiți pacienta să păstreze *Cardul pacientei*.
 - Reamintiți-i pacientei mesajele de siguranță, inclusiv despre necesitatea utilizării unei contracepții eficiente.
 - Asigurați-vă că pacienta a primit *Ghidul pacientei* și reamintiți-i că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârstă fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii pot fi accesate și la adresele:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).
 - Sfătuiți pacientele să nu întrerupă tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat medicului în cazul în care suspectează o sarcină.
 - Eliberați valproatul în ambalajul original, care conține un avertisment pe ambalajul secundar. Scoaterea din ambalaj trebuie evitată. În situațiile în care acest lucru nu poate fi realizat, înmânați întotdeauna un exemplar de prospect, *Cardul pacientei* și ambalajul secundar, dacă este disponibil.

În cele din urmă

6. Pentru medicul specialist:

- Completați și semnați *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* împreună cu pacienta dumneavoastră sau părinții/tutorele/persoana care o îngrijește:
- Acest formular are rolul de a informa pacienta și de a vă asigura că pacienta a înțeles pe deplin riscurile și recomandările asociate cu utilizarea de valproat în timpul sarcinii.
- Păstrați un exemplar semnat al *Formularului anual de luare la cunoștință a riscurilor* în fișa de observație a pacientei (dacă este posibil o copie în format electronic) și dați un exemplar pacientei sau părinților/tutorelui/persoanei care o îngrijește.

7. Stabiliți să analizați oportunitatea tratamentului atunci când pacienta dumneavoastră intenționează să rămână gravidă.

C. FEMEI CU POTENȚIAL FERTIL CARE INTENȚIONEAZĂ SĂ RĂMÂNĂ GRAVIDE

În primul rând

1. Reamintiți-i pacientei despre și asigurați-vă că aceasta înțelege riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare.

- Informați pacienta că acestea pot provoca infirmități grave atunci când valproatul este utilizat în timpul sarcinii.
- Administrarea suplimentelor de acid folic înainte de a rămâne gravidă poate scădea riscul de apariție a defectelor de tub neural, care pot apărea în toate sarcinile. Cu toate acestea, dovezile disponibile nu arată că acidul folic ar preveni defectele congenitale sau malformațiile provocate de expunerea la valproat¹⁰.
- Informați totodată pacienta despre riscurile epilepsiei sau tulburării bipolare netratate.

2. Întrerupeți tratamentul cu valproat și schimbați-l cu un tratament alternativ dacă acest lucru este posibil:

- Consultați punctul 5 al acestui Ghid despre schimbarea sau întreruperea tratamentului cu valproat.
- Spuneți pacientei dumneavoastră să nu întrerupă utilizarea contracepției până la schimbarea tratamentului.
- Medicii de familie trebuie să trimită pacienta către medicul specialist pentru schimbarea și întreruperea tratamentului.

3. Îndrumați pacienta către medicul specialist pentru consiliere prenatală.

4. Instruiți pacienta să se adreseze medicului său de familie și medicului specialist, de îndată ce suspectează sau are confirmarea prezenței unei sarcini.

- Acest lucru este necesar pentru a iniția monitorizarea corespunzătoare a sarcinii.
- Aceasta include monitorizarea prenatală pentru a detecta posibila apariție a defectelor de tub neural sau a altor malformații.
- Atunci când pacienta se adresează pentru sarcină, îndrumați pacienta împreună cu partenerul acesteia la un medic specialist în genetică medicală, pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă.

În al doilea rând, trebuie să oferiți pacientei dumneavoastră informații suplimentare:

5. Medici prescriptori: oferiți pacientei dumneavoastră/părinților/tutorei/persoanei care o îngrijește un exemplar al *Ghidului pacientei*.

6. Farmaciști:

- Asigurați-vă că înmânați *Cardul pacientei* la fiecare eliberare a prescrierii de valproat și că pacienta înțelege conținutul său.
- Instruiți pacienta să păstreze *Cardul pacientei*
- Reamintiți-i pacientei mesajele de siguranță, inclusiv despre necesitatea utilizării unei contracepții eficiente.
- Asigurați-vă că pacienta a primit *Ghidul pacientei* și reamintiți-i că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârsta fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii, pot fi accesate și la adresele:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).
- Sfătuiți pacientele să nu întrerupă tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat medicului în cazul în care intenționează să rămână gravide sau suspectează o sarcină.
- Eliberați valproatul în ambalajul original, care conține un avertisment pe ambalajul secundar. Scoaterea din ambalaj trebuie evitată. În situațiile în care acest lucru nu poate fi realizat, înmânați întotdeauna un exemplar de prospect, *Cardul pacientei* și ambalajul secundar, dacă este disponibil.

În cele din urmă

7. Pentru medicul specialist:

- Completați și semnați *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* împreună cu pacienta dumneavoastră sau părinții/tutorele/persoana care o îngrijește:
 - Acest formular are rolul de a informa pacienta și de a vă asigura că pacienta a înțeles pe deplin riscurile și recomandările asociate cu utilizarea de valproat pe durata sarcinii.
 - Păstrați un exemplar semnat al *Formularului anual de luare la cunoștință a riscurilor* în fișa de observație a pacientei (dacă este posibil o copie în format electronic) și dați un exemplar pacientei sau părinților/tutorei/persoanei care o îngrijește.

D. FEMEI GRAVIDE CU SARCINĂ NEPLANIFICATĂ

În primul rând

- 1. Programați imediat o consultație cu pacienta dumneavoastră pentru a-i reevalua tratamentul, cât mai curând posibil.**
- 2. Explicați-i de ce trebuie să-și continue tratamentul, până când reușește să vină la consultație.**
 - Doar dacă nu puteți să îi oferiți o altă recomandare bazată pe evaluarea situației.
- 3. Întrerupeți tratamentul cu valproat și schimbați-l cu un tratament alternativ dacă acest lucru este posibil.**
 - Citiți punctul 5 al acestui ghid despre schimbarea sau întreruperea tratamentului cu valproat.

4. **Asigurați-vă că pacienta dumneavoastră:**
 - A înțelege pe deplin riscurile legate de utilizarea valproatului și
 - Luați în considerare consilierea suplimentară.
5. **Începeți monitorizarea prenatală specializată**
 - Acest lucru este necesar pentru a începe monitorizarea adecvată a sarcinii.
 - Aceasta include monitorizarea prenatală pentru a detecta posibila apariție a defectelor de tub neural sau a altor malformații.
 - Pacienta și partenerul său trebuie trimiși la un medic specialist în genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă.
6. **Medicii de familie trebuie să trimită pacienta la medicul specialist pentru schimbarea și întreruperea tratamentului cu valproat.**

În al doilea rând, trebuie să oferiți pacientei dumneavoastră informații suplimentare:

7. **Medici prescriptori: oferiți pacientei dumneavoastră/părinților/tutorelui/persoanei care o îngrijește un exemplar al *Ghidului pacientei*.**
8. **Farmacисти:**
 - Asigurați-vă că înmânați *Cardul pacientei* la fiecare eliberare a prescripției de valproat și că pacienta înțelege conținutul său.
 - Instruiți pacienta să păstreze *Cardul pacientei*.
 - Reamintiți-i pacientei mesajele de siguranță.
 - Asigurați-vă că pacienta a primit *Ghidul pacientei* și reamintiți-i că informații despre utilizarea valproatului de către femeile aflate la vârsta fertilă și despre riscurile utilizării de valproat pe durata sarcinii, pot fi accesate și la adresele astfel:
 - www.sanofi.ro (pentru Depakine, Depakine Chrono),
 - www.desitin.ro (pentru Orfiril Long),
 - www.valproate-information.at (pentru Convulex),
 - www.arenagroup.ro (pentru Valepil).
 - Sfătuiți pacientele să nu întrerupă tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat medicului lor specialist.
 - Eliberați valproatul în ambalajul original, care conține un avertisment pe ambalajul secundar. Scoaterea din ambalaj trebuie evitată. În situațiile în care acest lucru nu poate fi realizat, înmânați întotdeauna un exemplar de prospect, *Cardul pacientei* și ambalajul secundar, dacă este disponibil.

În cele din urmă

9. **Pentru medicul specialist**
 - Completați și semnați *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* împreună cu pacienta dumneavoastră sau părinții/tutorele/persoana care o îngrijește:
 - Acest formular are rolul de a informa pacienta și de a vă asigura că pacienta a înțeles pe deplin riscurile și recomandările asociate cu utilizarea de valproat pe durata sarcinii.
 - Păstrați un exemplar semnat al *Formularului anual de luare la cunoștință a riscurilor* în fișa de observație a pacientei (dacă este posibil o copie în format electronic) și dați un exemplar pacientei sau părinților/tutorelui/persoanei care o îngrijește.

5. SCHIMBAREA SAU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI CU VALPROAT

Paciente cu tulburare bipolară

Tratamentul cu valproat este contraindicat în sarcină.

Tratamentul cu valproat este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă, dacă nu sunt respectate condițiile Programului de prevenire a sarcinii (vezi punctul 3 al acestui Ghid).

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, medicul prescriptor trebuie să înlocuiască tratamentul pacientei. Schimbarea tratamentului trebuie realizată înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției.

Dacă o femeie rămâne gravidă, tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și schimbat cu un alt tratament.

Considerații generale pentru pacientele cu tulburare bipolară:

“Dacă medicamentele stabilizatoare ale dispoziției trebuie întrerupte, se recomandă ca doza să fie scăzută treptat, deoarece acest lucru reduce riscul de recădere.”¹¹

“De aceea, tratamentul cu valproat trebuie întrerupt treptat, pe parcursul câtorva săptămâni, pentru a reduce riscul de recădere timpurie. În cazul unui episod maniacal acut apărut la o gravidă care utilizează valproat, se recomandă o procedură mult mai accelerată de înlocuire a medicației actuale cu tratamentul alternativ.”¹²

Paciente cu epilepsie

Tratamentul cu valproat este contraindicat în sarcină, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată de tratament.

Tratamentul cu valproat este contraindicat la femeile cu potențial fertil, dacă nu sunt respectate condițiile Programului de prevenire a sarcinii (vezi punctul 3 al acestui Ghid).

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei trebuie să reevalueze tratamentul cu valproat și să ia în considerare alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, să fie schimbat tratamentul cu o alternativă adecvată.

Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu valproat, aceasta trebuie trimisă imediat la un medic specialist care să ia în considerare alternative terapeutice.

Considerații generale pentru pacientele cu epilepsie:

Emise de Grupul de lucru al Comisiei pentru afaceri europene a Ligii internaționale împotriva epilepsiei (Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy, CEA-ILAE) și Academia Europeană de Neurologie (European Academy of Neurology, EAN):

- “Întreruperea tratamentului se face de obicei treptat, pe parcursul mai multor săptămâni sau luni, ceea ce oferă oportunitatea de a identifica o posibilă doză minimă necesară în cazul apariției de convulsii în timpul întreruperii tratamentului”.
- “Schimbarea tratamentului cu valproat cu un alt tratament se va produce, de obicei, pe o durată de cel puțin 2-3 luni. De obicei, noul medicament se introduce treptat, ca tratament suplimentar la tratamentul cu valproat. Atingerea unei doze eficiente a noului tratament poate dura până la 6 săptămâni; ulterior se poate face o încercare de întrerupere treptată a tratamentului cu valproat”.

Dacă, în ciuda riscurilor cunoscute legate de administrarea valproatului în sarcină și după o analiză atentă a alternativelor terapeutice, în circumstanțe excepționale, o gravidă (sau o femeie care intenționează să rămână gravidă) trebuie să utilizeze valproat ca tratament pentru epilepsie:

- Nu există o doză minimă considerată a fi lipsită de risc. Cu toate acestea, riscul de apariție a defectelor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare crește proporțional cu doza.
- Utilizați doza minimă eficientă și împărțiți doza zilnică de valproat în câteva prize mici care vor fi administrate pe parcursul zilei.
- Este de preferat utilizarea unei forme farmaceutice cu eliberare prelungită în detrimentul altor forme farmaceutice, pentru a evita atingerea unei concentrații plasmatice mari.
- Toate pacientele cu sarcină expusă la valproat trebuie trimise împreună cu partenerii lor la un specialist în genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Informații despre modul de raportare a reacțiilor adverse se găsesc mai jos.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor care conțin valproat, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către deținătorul/reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

DAPP/ Reprezentant al DAPP	Medicament	Adresa	Email	Telefon	Fax
Sanofi Romania SRL	Depakine, Depakine Chrono	Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9, sector 2, București	pv.ro@sanofi.com	021 317 31 36	021 317 31 34
Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H./ G.L. Pharma Reprezentanța pentru România	Convulex	Str. Sevastopol nr. 17C, corp A, et. 2, ap.6, sector 1, București	office@gl-pharma.ro	021 337 49 78	021 335 15 55

DAPP/ Reprezentant al DAPP	Medicament	Adresa	Email	Telefon	Fax
Desitin Arzneimittel GmbH/ DESITIN PHARMA S.R.L.	Orfiril Long	Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102, Sector 1, 010991 București	farmacovigilenta@desitin.ro	021 252 34 81	021 318 29 09
Arena Group S.A	Valepil	Str. Stefan Mihaileanu nr 31, sect 2, 024022 Bucuresti	contact@arena-group.ro	021 322 24 21	021 321 62 97

Referințe bibliografice

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