

VALPROAT

GHIDUL PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

care tratează cu medicamente care conțin valproat* fete și femei cu potențial fertil și pacienți de sex masculin

Ghidul include informații
privind utilizarea medicamentelor
care conțin valproat în conformitate
cu programul de prevenire a sarcinii

**ACEST GHID TREBUIE CITIT CU ATENȚIE ÎNAINTE DE A PRESCRIE
MEDICAMENTE CARE CONȚIN VALPROAT FETELOR (DE ORICE VÂRSTĂ),
FEMEILOR CU POTENȚIAL FERTIL ȘI PACIENȚILOR DE SEX MASCULIN**

Informații despre utilizarea valproatului pot fi găsite și online la qr.valproatsieu.ro și la
www.desitin.ro/valproat-qr-sarcina

*Valproat este un termen generic care include acid valproic, valproat de sodiu, valproat semisodic, valproat de magneziu și valpromidă.

Scopul acestui ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

FETE ȘI FEMEI CU POTENȚIAL FERTIL

- ▶ **1** Ce trebuie să știți/să faceți atunci când prescrieți medicamente care conțin valproat pacienților femei, fete și adolescente 4-6
- ▶ **2** Care este rolul dumneavoastră atunci când monitorizați, tratați sau îngrijiți? 7-19
- Fete/Femei cu potențial fertil cu epilepsie, dacă sunteți:
 - Medic specialist prescriptor 8-9
 - Medic de familie 10-11
 - Femei cu potențial fertil cu tulburare bipolară, dacă sunteți:
 - Medic specialist prescriptor 12-13
 - Medic de familie 14-15
 - Fete/ Femei cu potențial fertil, dacă sunteți:
 - Medic specialist obstetrică-ginecologie, moașă, asistentă medicală 16-17
 - Farmacist 18-19
- ▶ **3** Care sunt riscurile administrării de valproat în timpul sarcinii? 20-23
- Malformații congenitale
 - Tulburări de dezvoltare neurologică

PACIENȚI DE SEX MASCULIN

- ▶ **1** Ce trebuie să știți despre riscurile potențiale la copii concepuți de bărbați tratați cu valproat în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției 24
- ▶ **2** Care este rolul dumneavoastră atunci când monitorizați, tratați sau îngrijiți pacienți de sex masculin cu epilepsie sau tulburare biploară dacă sunteți:
- Medic specialist 25
 - Medic de familie 25
 - Farmacist 25

Scopul acestui ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Utilizarea valproatului în timpul sarcinii este dăunătoare copilului nenăscut. Copiii expuși in utero la valproat prezintă un risc mai mare de:

- Malformații congenitale,
- Tulburări de dezvoltare neurologică

Există un risc potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbații tratați cu valproat în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției.

Materialele educaționale au fost dezvoltate special pentru profesioniștii din domeniul sănătății, precum și pentru femeile și bărbații tratați cu medicamente care conțin valproat. Aceste materiale educaționale includ:

- Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății
- Formular anual de luare la cunoștință a riscurilor (doar pentru pacienți)
- Două ghiduri pentru pacienți (femei și bărbați)
- Cardul pacientului

Obiectivul acestui Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății este acela de a oferi tuturor profesioniștilor implicați în tratarea pacienților cu valproat, informații despre:

- condițiile de prescriere a valproatului la fete, la femeii cu potențial fertil și la bărbați
- riscurile teratogene și de tulburări de neurodezvoltare asociate cu utilizarea valproatului în timpul sarcinii
- riscul potențial de neurodezvoltare la copil, asociat cu utilizarea valproatului în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției la pacienții de sex masculin
- acțiunile necesare pentru reducerea la minimum a acestor riscuri

Profesioniștii din domeniul sănătății vizați de acest ghid includ:

- Medici specialiști
- Medici de familie
- Ginecologi, moașe, asistente medicale
- Farmaciști

Pentru pacienții care sunt minori sau fără capacitatea de a lua o decizie informată, furnizați informațiile părinților/tutorilor legali/persoanelor care îi îngrijesc și asigurați-vă că aceștia le înțeleg clar.

Vă rugăm să citiți cea mai recentă versiune a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) înainte de a prescrie valproat.

1

Ce trebuie să știți/să faceți atunci când prescrieți medicamente care conțin valproat pacientelor femei, fete și adolescente?

- Tratamentul cu valproat trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau a tulburării bipolare.
- Valproatul nu trebuie utilizat la fete/adolescente și femei aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care alte tratamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate.
- Valproatul trebuie prescris și eliberat în conformitate cu condițiile programului de prevenire a sarcinii.

Suferă de:

Epilepsie

Tulburare bipolară

Are potențial fertil

Epilepsie: de la menarhă pana la menopauză

Tulburare bipolară: femei adulte



NU trebuie să prescrieți valproat decât dacă sunt îndeplinite condițiile programului de prevenire a sarcinii

Este gravidă



Nu trebuie să prescrieți valproat decât dacă nu există un tratament alternativ adecvat



NU trebuie să prescrieți valproat

Prezentare generală a condițiilor programului de prevenire a sarcinii (pentru detalii, citiți rezumatul caracteristicilor produsului)

- Evaluarea pacienților în ceea ce privește posibilitatea apariției unei sarcini
- Explicarea riscurilor apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică
- Efectuarea unui test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia, după cum este necesar
- Consilierea pacienților cu privire la necesitatea utilizării unei metode contraceptive eficiente pe toată durata tratamentului
- Necesitatea de a planifica o sarcină
- Necesitatea de a consulta de urgență medicul în cazul apariției unei sarcini
- Evaluarea în mod regulat (cel puțin anual) a tratamentului de către medicul specialist
- Furnizarea ghidului pacientei
- Completarea și semnarea împreună cu pacienta a formularului anual de luare la cunoștință a riscurilor la inițiere și la evaluarea anuală.

Aceste condiții se referă și la femeile care nu sunt active sexual în prezent, cu excepția cazului în care medicul care prescrie medicamentul consideră că există motive întemeiate care indică faptul că nu există niciun risc de apariție a unei sarcini.

Ce trebuie să faceți dacă tratați o fată/adolescentă cu valproat?

- Explicați-le părinților/persoanelor care le îngrijesc (în funcție de vârstă) riscurile apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică
- Explicați-le părinților/persoanelor care le îngrijesc importanța contactării medicului specialist imediat ce apare menarha
- Reevaluați necesitatea tratamentului cu valproat cel puțin anual și luați în considerare opțiuni alternative de tratament imediat ce a avut menarhă
- Faceți eforturi pentru a trece la un tratament alternativ înainte de a ajunge la vârsta adultă

2

Care este rolul dumneavoastră atunci când monitorizați, tratați sau îngrijiți:

Medic specialist prescriptor-
Epilepsie

Medic de familie-Epilepsie

Medic specialist prescriptor-
Tulburare bipolară

Medic de familie-Tulburare bipolară

Medic specialist obstetrică-ginecologie,
moașă, asistentă medicală

Farmacist

MEDICI SPECIALIȘTI care prescriu valproat fetelor și femeilor cu potențial fertil care suferă de **EPILEPSIE**

Inițierea tratamentului cu valproat

Doar dacă:

- tratamentele alternative sunt ineficiente sau nu sunt tolerate
- testul de sarcină este negativ (în cazul femeilor cu potențial fertil)

Reevaluarea tratamentului cu valproat

NU este planificată nicio
sarcină

Reevaluați tratamentul
cel puțin anual

Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacienta înțelege:

- I. **Riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică pentru copiii expuși *in utero***
- II. Necesitatea utilizării unei **măsuri contraceptive eficiente** (de preferință un dispozitiv intrauterin / implant, sau a două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă de barieră):
 - chiar dacă pacienta are amenoree
 - fără întrerupere pe tot parcursul tratamentului cu valproat
 - indiferent de statusul activității sexuale
- III. **Necesitatea:**
 - de a face un test de sarcină când este nevoie în timpul tratamentului
 - **de a planifica** o sarcină
 - **de a reevalua** tratamentul pentru epilepsie **anual**

Completați și semnați formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și la fiecare vizită anuală. Înmânați ghidul pacientei

Special pentru fete

- I. Explicați părinților/apartinătorilor (și copiilor indiferent de vârstă) riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică
- II. Explicați părinților/apartinătorilor (și copiilor indiferent de vârstă) importanța de a contacta medicul specialist imediat ce fata care utilizează valproat are menarhă
- III. Evaluați momentul oportun pentru a sfătui pacienta despre contracepție
- IV. Reevaluați nevoia de tratament cu valproat cel puțin anual
- V. Faceți toate eforturile pentru a trece pacienta la o alternativă de tratament până ce aceasta atinge maturitatea

Explicați-i că **nu trebuie să oprească tratamentul cu valproat și că trebuie să vă informeze imediat** atunci când este sau crede că este gravidă.

PENTRU TOȚI PACIENȚII: **completați și semnați formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor** (în 2 exemplare) la inițierea tratamentului și la fiecare vizită anuală; înmânați **ghidul pacientei**

Prescrierea tratamentului cu valproat la femei

Dacă pacienta
PLANIFICĂ O SARCINĂ

SARCINĂ NEPLANIFICATĂ

Valproatul este contraindicat în epilepsie în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată

Contracepția trebuie oprită numai după încetarea completă a administrării valproatului

Pacienta nu trebuie să oprească administrarea de valproat și trebuie să se adreseze dumneavoastră imediat

I. Informați pacienta și partenerul acesteia despre:

- riscul asupra copilului expus *in utero* la valproat
- riscul crizelor epileptice netratate în timpul sarcinii

II. Informați pacienta despre nevoia de a trece la un tratament alternativ, dacă este posibil, și că acest lucru necesită timp:

- noul medicament se introduce treptat ca adjuvant pentru valproat
 - este nevoie de până la 6 săptămâni pentru a ajunge la doza eficientă
- apoi se retrage treptat valproatul pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni
 - durează în mod obișnuit 2-3 luni

III. Dacă apare o criză epileptică pe parcursul retragerii valproatului, mențineți doza minimă necesară

Completați și semnați formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și la fiecare vizită anuală
Înmânați ghidul pacientei

Dacă, în cazuri excepționale, o gravidă trebuie să ia valproat pentru epilepsie

Valproatul trebuie prescris:

- ca monoterapie
- în doza cea mai mică eficientă, iar doza zilnică trebuie divizată în mai multe doze mici
- utilizând formularea cu eliberare prelungită

Trimiteți pacienta și partenerul acesteia la:

- un medic cu specialitatea obstetrică-ginecologie sau la maoșă
- medic cu specialitatea genetică medicală pentru a se începe monitorizarea sarcinii (inclusiv monitorizarea prenatală în vederea depistării defectelor de tub neural și a altor malformații)

MEDICI DE FAMILIE care au în observație fete și femei cu potențial fertil tratate cu valproat pentru **EPILEPSIE**

Dacă pacienta:

NU PLANIFICĂ
să rămână gravidă

La fiecare vizită



Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacienta înțelege:

- I. Riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică pentru copiii expuși *in utero***
- II. Necesitatea utilizării unei măsuri contraceptive** eficace (de preferință un dispozitiv intrauterin / implant, sau a două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă de barieră):
 - chiar dacă pacienta are amenoree
 - fără întreruperi pe tot parcursul tratamentului cu valproat
 - indiferent de statusul activității sexuale
- III. Necesitatea:**
 - de a face un test de sarcină, când este nevoie, în timpul tratamentului
 - de a **planifica o sarcină**
 - de a **reevalua anual** tratamentul pentru epilepsie **cu medicul specialist**



Înmânați ghidul pacientei



Special pentru fete

- I. Explicați părinților/apartinătorilor (și copiilor indiferent de vârstă) riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică**
- II. Explicați părinților/apartinătorilor (și copiilor indiferent de vârstă) importanța de a contacta medicul specialist imediat ce fata care utilizează valproat are menarchă pentru a se lua în considerare tratamente alternative**
- III. Evaluați momentul oportun pentru a sfătui pacienta despre contracepție**



Explicați-i că **nu trebuie să oprească tratamentul cu valproat și că trebuie să informeze imediat medicul specialist** atunci când este sau crede că este gravidă.

Dacă pacienta:

PLANIFICĂ
o sarcină

A RĂMAS GRAVIDĂ

Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii în caz de epilepsie, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată

Contracepția trebuie oprită numai după încetarea completă a administrării valproatului

Pacienta nu trebuie să oprească administrarea de valproat și trebuie să se adreseze imediat medicului specialist

I. Informați pacienta și partenerul acesteia despre:

- riscul asupra copilului expus în utero la valproat
- riscul crizelor epileptice netratate în timpul sarcinii

II. Trimiteți imediat pacienta la medicul specialist

pentru a putea trece la un medicament alternativ, dacă este posibil

III. Avertizați pacienta să continue tratamentul cu valproat până la data programării la medicul specialist

Înmânați ghidul pacientei

Trimiteți pacienta și partenerul acesteia la:

- un medic cu specialitatea obstetrică-ginecologie, sau la moașă
- un medic cu specialitatea genetică medicală pentru evaluare și consiliere

MEDICI SPECIALIȘTI care prescriu valproat femeilor cu potențial fertil care suferă de **TULBURARE BIPOLARĂ**

Inițierea tratamentului cu valproat



Doar dacă:

- tratamentele alternative sunt ineficiente sau nu sunt tolerate
- testul de sarcină este negativ

Reevaluarea tratamentului cu valproat



NU ESTE PLANIFICATĂ
o sarcină

Reevaluați tratamentul
cel puțin anual



Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacienta înțelege:

I. Riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică pentru copiii expuși *in utero*

II. Necesitatea utilizării unei măsuri contraceptive eficiente (de preferință un dispozitiv intrauterin / implant, sau a două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă de barieră)

- chiar dacă pacienta are amenoree
- fără întrerupere pe tot parcursul tratamentului cu valproat
- indiferent de statusul activității sexuale

III. Necesitatea:

- de a face un test de sarcină, când este nevoie, în timpul tratamentului
- de a **planifica o sarcină**
- de a **reevalua** tratamentul pentru tulburare bipolară **anual**



Completați și semnați formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și la fiecare vizită anuală
Înmânați ghidul pacientei



Explicați pacientei **că nu trebuie să oprească tratamentul cu valproat și că trebuie să vă informeze imediat atunci când este sau crede că este gravidă.**

PENTRU TOȚI PACIENȚII: completați și semnați **formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor** (în 2 exemplare) la inițierea tratamentului și anual; înmânați **ghidul pacientei**

Prescrierea tratamentului cu valproat la femei

Dacă pacienta **PLANIFICĂ** o sarcină

SARCINĂ NEPLANIFICATĂ

Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii în tulburarea bipolară

Schimbați cu un tratament alternativ înainte de concepție

Pacienta nu trebuie să oprească administrarea de valproat și trebuie să se adreseze dumneavoastră imediat

Informați pacienta și partenerul acesteia despre:

- riscul asupra copilului expus *in utero* la valproat
- riscul netratării tulburării bipolare în timpul sarcinii

- Contracepția trebuie oprită numai după încetarea completă a administrării valproatului

- Tratamentul cu valproat trebuie întrerupt treptat pe parcursul câtorva săptămâni pentru a reduce recurența precoce¹

- Întrerupeți tratamentul cu valproat -treceți la un tratament alternativ: **este recomandată reducerea rapidă a dozei în același timp cu administrarea tratamentului alternativ**²

Trmiteți pacienta și partenerul acesteia la:

- un medic cu specialitatea obstetrică-ginecologie, sau la moașă
- un medic cu specialitatea genetică medicală pentru a se începe monitorizarea sarcinii (inclusiv monitorizarea prenatală în vederea depistării defectelor de tub neural și a altor malformații).

Completați și semnați formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și la fiecare vizită anuală. Înmânați ghidul pacientei

MEDICI DE FAMILIE care au în observație femei cu potențial fertil tratate cu valproat pentru **TULBURARE BIPOLARĂ**

Dacă pacienta:

NU PLANIFICĂ
să rămână gravidă

La fiecare vizită



Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacienta înțelege:

- I. Riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică pentru copiii expuși *in utero***
- II. Necesitatea utilizării unei măsuri contraceptive eficiente** (de preferință un dispozitiv intrauterin / implant, sau a două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă de barieră):
 - chiar dacă pacienta are amenoree
 - fără întrerupere pe tot parcursul tratamentului cu valproat
 - indiferent de statusul activității sexuale
- III. Necesitatea:**
 - de a face un test de sarcină când este nevoie în timpul tratamentului
 - de a **planifica o sarcină**
 - de a **reevalua anual** tratamentul pentru tulburare bipolară cu **medicul specialist**



Înmânați ghidul pacientei



Explicați-i că **nu trebuie să oprească tratamentul cu valproat și că trebuie să informeze imediat medicul specialist** atunci când este sau crede că este gravidă.

PENTRU TOȚI PACIENȚII: Înmânați **ghidul pacientei**

Dacă pacienta:

PLANIFICĂ
o sarcină

A RĂMAS GRAVIDĂ

Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii în tulburarea bipolară

Contracepția trebuie oprită numai după încetarea administrării valproatului

Pacienta nu trebuie să oprească administrarea de valproat și trebuie să se adreseze imediat medicului specialist

I. Informați pacienta și partenerul acesteia despre:

- riscul asupra copilului expus *in utero* la valproat
- riscul netratării tulburării bipolare în timpul sarcinii

II. Trimiteți imediat pacienta la medicul specialist pentru a putea trece la un **medicament alternativ**

Înmânați ghidul pacientei

Trimiteți pacienta și partenerul acesteia la:

- un medic cu specialitatea obstetrică-ginecologie, sau la moașă
- un medic cu specialitatea genetică medicală pentru evaluare și consiliere.

MEDICI GINECOLOGI, MOAȘE, ASISTENTE MEDICALE care au în observație fete și femei aflate la vârsta fertilă tratate cu **valproat**

Fete și femei care nu sunt gravide și care sunt tratate cu
valproat



Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacienta înțelege:

- I. **Riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică pentru copiii expuși *in utero***
- II. Necesitatea utilizării unei **măsuri contraceptive eficiente** (de preferință un dispozitiv intrauterin / implant, sau a două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă de barieră):
 - chiar dacă pacienta are amenoree
 - fără întreruperi pe tot parcursul tratamentului cu valproat
 - indiferent de statusul activității sexuale
- III. **Necesitatea:**
 - de a face un test de sarcină când este nevoie în timpul tratamentului
 - de a **planifica o sarcină**
 - de a **reevalua** tratamentul cu valproat cel puțin **anual**



Înmânați ghidul pacientei



Explicați pacientei că **nu trebuie să oprească tratamentul cu valproat și că trebuie să informeze imediat medicul specialist** atunci când este sau crede că este gravidă.

PENTRU TOȚI PACIENȚII: Înmânați ghidul pacientei

Valproatul este contraindicat în epilepsie în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată.

Valproatul este contraindicat în tulburare bipolară în timpul sarcinii.

Când o femeie se prezintă la consult cu **sarcină expusă la valproat** trebuie îndrumată către **doi specialiști**:

▶ Medic specialist pentru boala tratată cu valproat

pentru evaluare și consiliere în vederea schimbării tratamentului cu unul alternativ sau întreruperii tratamentului dacă este cazul

▶ Medic cu specialitatea genetică medicală

pentru a se începe monitorizarea sarcinii (inclusiv monitorizarea prenatală în vederea depistării defectelor de tub neural și a altor malformații).

▶ **Înmânați ghidul pacientei**

FARMACIȘTII care consiliază fetele și femeile aflate la vârsta fertilă care urmează tratament cu **VALPROAT**



Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacientul înțelege:

- I. **Riscul apariției de malformații congenitale și de tulburări de dezvoltare neurologică pentru copiii expuși *in utero***
- II. Necesitatea utilizării unei **măsuri contraceptive eficace** (de preferință un dispozitiv intrauterin / implant, sau a două măsuri contraceptive complementare, inclusiv o metodă de barieră):
 - chiar dacă pacienta are amenoree
 - fără întrerupere pe tot parcursul tratamentului cu valproat
 - rindiferent de statusul activității sexuale
- III. **Necesitatea:**
 - de a face un test de sarcină când este nevoie în timpul tratamentului
 - de a **planifica o sarcină**
 - de a **reevalua** tratamentul la medicul specialist, cel puțin **anual**



Explicați pacientei că **nu trebuie să oprească tratamentul cu valproat și că trebuie să informeze imediat medicul specialist** atunci când este sau crede că este gravidă.

PENTRU TOȚI PACIENȚII: **Înmânați cardul pacientului.**

Valproatul este contraindicat în epilepsie în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată.

Valproatul este contraindicat în tulburare bipolară în timpul sarcinii.



Informații despre materialele educaționale

CARDUL PACIENTULUI:

- asigurați-vă că este înmânat pacientei
- înmânați-l de fiecare dată când se eliberează valproat
- sfătuiți pacienta să-l aibă în permanență asupra sa

GHIDUL PACIENTEI:

- asigurați-vă că pacienta îl primește

INFORMAȚII ONLINE:

- amintiți-i că se pot găsi informații despre valproat scanând **codul QR** care se găsește pe prospect/pe cutie

- Eliberați medicamentele care conțin valproat, în ambalajul original care conține avertisment exterior
- Desfacerea cutiei trebuie evitată. Dacă nu poate fi evitat, furnizați întotdeauna o copie a prospectului, a cardului pacientului și a cutiei exterioare, dacă este disponibilă

3

Care sunt riscurile administrării de valproat în timpul sarcinii?

Utilizarea valproatului în timpul sarcinii este dăunătoare pentru făt. Copiii expuși in utero la valproat prezintă un risc crescut de:

- Malformații congenitale
- Tulburări de dezvoltare neurologică

Riscurile sunt legate de doză. Nu există o doză prag sub care să nu existe niciun risc. Orice doză de valproat în timpul sarcinii poate fi dăunătoare pentru făt.

Natura riscurilor pentru copiii expuși la valproat în timpul sarcinii este aceeași, indiferent de indicația pentru care a fost prescris valproatul.

Atât monoterapia cu valproat, cât și politerapia cu valproat, inclusiv alte antiepileptice, sunt asociate frecvent cu rezultate anormale ale sarcinii.

1. Malformații congenitale

Aproximativ 11%³ dintre copiii femeilor cu epilepsie expuse la monoterapia cu valproat în timpul sarcinii au prezentat malformații congenitale majore. Riscul este mai mare decât riscul de malformații majore la populația generală (aproximativ 2-3%). Datele disponibile indică o incidență crescută a malformațiilor minore sau majore. Cele mai frecvente tipuri de malformații au inclus:

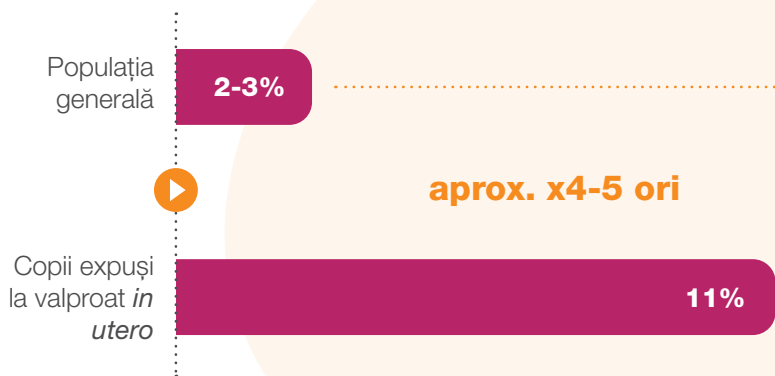
- defecte de tub neural
- dismorfism facial
- cheiloschizis și palatoschizis
- craniostenoză
- defecte cardiace, renale și urogenitale
- defecte ale membrelor (inclusiv aplazie bilaterală a radiusului)
- multiple malformații care implică diferite sisteme ale organismului

Expunerea *in utero* la valproat poate, de asemenea, determina:

- afectarea unilaterală sau bilaterală a auzului sau surditate, care poate fi ireversibilă⁴
- malformații oculare (inclusiv coloboame, microftalmii) care au fost raportate în asociere cu alte malformații congenitale. Aceste malformații oculare pot afecta vederea

Dovezile disponibile nu arată că suplimentarea cu folat previne malformațiile congenitale cauzate de expunerea la valproat⁵.

Risc de malformații congenitale



3

Care sunt riscurile administrării de valproat în timpul sarcinii?

2. Tulburări de dezvoltare neurologică

- ▶ Expunerea la valproat in utero poate avea efecte adverse asupra dezvoltării mintale și fizice a copiilor expuși.
- ▶ Perioada gestațională **exactă de risc pentru aceste efecte este incertă și posibilitatea unui risc pe întreaga durată a sarcinii nu poate fi exclusă.**
- ▶ Până la 30-40% dintre copiii de vârstă preșcolară expuși la valproat in utero prezintă probleme de dezvoltare în primii ani ai copilăriei, cum sunt⁶⁻⁹:
 - întâzieri în achiziția vorbirii și a mersului
 - abilități intelectuale mai reduse
 - abilități lingvistice (vorbire și înțelegere) mai sărace
 - 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 antiepileptice¹⁰. Există date limitate privind rezultatele pe termen lung.
- ▶ Un risc crescut la copiii cu antecedente de expunere in utero la valproat comparativ cu populația neexpusă:
 - Tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate¹¹: de aproximativ 1,5 ori
 - Tulburare din spectrul autist¹²: de aproximativ 3 ori
 - Autismul în copilărie¹²: de aproximativ 5 ori

Riscuri crescute la copiii expuși la valproat *in utero*

Întârzieri în dezvoltarea timpurie



Până la 30-40%
copii preșcolari

Coeficient de inteligență



-7 până la -10 puncte
Comparativ cu copiii expuși la alte medicamente antiepileptice

Deficit de atenție/
Hiperactivitate



aprox. x1.5

Comparativ cu populația neexpusă

Tulburări din spectrul autist



aprox. x3

Comparativ cu populația neexpusă

Autism în copilărie



aprox. x5

Comparativ cu populația neexpusă

1

Ce trebuie să știți despre riscurile potențiale la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției

Un studiu observațional retrospectiv desfășurat în 3 țări nordice europene sugerează un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare la copiii (cu vârsta cuprinsă între 0 și 11 ani) concepuți de bărbați tratați cu valproat în monoterapie în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției, comparativ cu cei concepuți de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam în monoterapie.

Comparație a riscului de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în intervalul de 3 luni anterior momentului concepției față de copiii concepuți de bărbați tratați lamotrigină sau levetiracetam

Grupul tratat cu valproat în monoterapie



4.0%-5.6%

Grupul tratat cu lamotrigină/levetiracetam în monoterapie



2.3%-3.2%

Riscul cumulativ ajustat de tulburări de neurodezvoltare obținut din meta-analiza seturilor de date a fost de 1,50 (interval de încredere 95%: 1,09, 2,07).

Studiul nu a fost suficient de amplu pentru a investiga care dintre subtipurile de tulburări de neurodezvoltare studiate (tulburare din spectrul autismului, dizabilitate intelectuală, tulburare de comunicare, tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate, tulburare motorie) contribuie la riscul general crescut de tulburări de neurodezvoltare. Din cauza limitărilor studiului, inclusiv a potențialelor confuzii cauzate de indicație și de diferențele în timpul de urmărire între grupurile de expunere, asocierea cauzală cu valproat a riscului de tulburări de dezvoltare neurologică este considerată un risc potențial, dar nu este considerat a fi confirmat.

Studiul nu a evaluat riscul de tulburări de neurodezvoltare la copiii născuți din bărbați care au întrerupt tratamentul cu valproat cu mai mult de 3 luni înainte de concepție (adică, permițând o nouă spermatogeneză fără expunere la valproat).

Riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare observat după expunerea paternă în intervalul de 3 luni anterior concepției este de o magnitudine mai mică decât riscul cunoscut după expunerea maternă în timpul sarcinii.

2

Care este rolul dumneavoastră atunci când gestionați, tratați sau îngrijiți pacienți de sex masculin pentru epilepsie sau tulburare biploară

MEDIC SPECIALIST sau MEDIC DE FAMILIE

Explicați/reamintiți și asigurați-vă că pacientul înțelege

- I. Riscul apariției de tulburări de neurodezvoltare pentru copiii concepuți de bărbați tratați cu valproat în ultimele 3 luni înainte de concepție
- II. Nu există date despre riscul potențial pentru copiii ai căror tați au întrerupt administrarea valproatului cu cel puțin 3 luni înainte de concepție
- III. Ca măsură de precauție, discutați cu pacientul, cel puțin anual, despre **necesitatea**:
 - de a utiliza **metode de contracepție eficiente**, inclusiv pentru parteneră, în timp ce utilizează valproat și timp de 3 luni după oprirea tratamentului.
 - de a consulta medicul specialist pentru a discuta **opțiunile alternative de tratament** atunci când intenționează să conceapă un copil și înainte de a opri contracepția
- IV. Pacienții de sex masculin **nu trebuie să doneze spermă** în timpul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului.

Pacienții de sex masculin trebuie examinați cu regularitate de medicul care le prescrie valproat, pentru a evalua dacă valproatul rămâne cel mai potrivit tratament pentru pacient.

Pentru pacienții de sex masculin care intenționează să conceapă un copil, trebuie luate în considerare și discutate alternative de tratament adecvate. Trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz.

Se recomandă să se solicite sfatul unui specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare, migrenei după caz.

Înmânați ghidul pacientului

FARMACIȘTI

- Asigurați-vă că este înmânat ghidul pacientului și cardul pacientului
- Rețineți că informațiile online pot fi găsite și prin scanarea codului QR (pe prospect/pe cutie)

▼ 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 din România, 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 din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

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

DAPP	Medicament	Adresă	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	+40 (0) 21 317 31 36	+40 (0) 21 317 31 34
Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H / G.L. Pharma Reprezentanța pentru România	Convulex	Str. Poligrafiei, nr. 75, et. 6, sector 1, București, România.	office@gl-pharma.ro	+40 314254547	
Desitin Arzneimittel GmbH/Desitin Pharma SRL Reprezentanța pentru România	Orfiril Long	Str. Sevastopol nr. 13-17 Diplomat Business Centre, office 102, Sector 1, RO-010991 București	office@desitin.ro	+40 21 252 3481	+40 21 318 2909
Arena Group S.A	Valepil	Adresa: Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31, sector 2, București	contact@arenagroup.ro	+40 21 321 6297, +40 21 322 2421	+40 21 310 5126

REFERINȚE

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

OBSERVAȚII

A series of 20 horizontal dotted lines for writing observations.

OBSERVAȚII

A series of 20 horizontal dotted lines for writing observations.

