

Przewodnik dla Fachowych Pracowników Opieki Zdrowotnej - WALPROINIAN

Niniejszy Przewodnik jest przekazywany w ramach działań mających na celu minimalizację ryzyka, opracowanych dla produktów leczniczych zawierających walproinian, w celu informowania lekarzy przepisujących walproinian o ryzyku związanym z jego stosowaniem przez kobiety w wieku rozrodczym i kobiety ciężarne.

W Przewodniku zawarto aktualne informacje na temat ryzyka zaburzeń rozwoju układu nerwowego u dzieci kobiet, które przyjmowały walproinian podczas ciąży, oprócz znanych informacji na temat ryzyka wrodzonych wad rozwojowych u narażonych dzieci.

Przewodnik ten należy stosować łącznie z *Broszurą Informacyjną dla Pacjentki*.

Przed przepisaniem walproinianu należy zapoznać się z pełną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

CO NALEŻY WIEDZIEĆ O RYZYKU ZWIĄZANYM ZE STOSOWANIEM WALPROINIANU U PACJENTEK

Walproinian zawiera kwas walproinowy, substancję czynną o znanym działaniu teratogennym, która może powodować wrodzone wady rozwojowe. Dostępne dane wskazują także, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń rozwojowych. Ryzyko to opisano pokrótce poniżej.

1. WRODZONE WADY ROZWOJOWE

Dane pochodzące z metaanalizy (w tym rejestrów i badań kohortowych) wykazały, że u 10,73% dzieci kobiet z padaczką narażonych na działanie walproinianu w monoterapii w czasie ciąży występują wrodzone wady rozwojowe (95% CI: 8,16 -13,29), co oznacza większe ryzyko poważnych wad niż w populacji ogólnej, w której ryzyko wynosi około 2-3%¹. Dostępne dane wskazują, że ryzyko jest zależne od dawki. Ryzyko jest największe przy większych dawkach (powyżej 1 g na dobę). Na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki granicznej, poniżej której nie istnieje ryzyko.

Najczęstsze rodzaje wad rozwojowych obejmują wady cewy nerwowej, nieprawidłowości kształtu twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenozę, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) oraz wiele nieprawidłowości obejmujących różne układy organizmu.

2. ZABURZENIA ROZWOJOWE

Narażenie na działanie walproinianu w życiu płodowym może mieć niekorzystny wpływ na rozwój psychiczny i fizyczny narażonych dzieci. Ryzyko to wydaje się być zależne od dawki, jednak na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki granicznej, poniżej której ryzyko nie istnieje. Dokładny okres ciąży, w którym występuje ryzyko tych działań nie jest znany i nie można wykluczyć ryzyka w całym okresie ciąży.

Badania²⁻⁵ dzieci w wieku przedszkolnym, narażonych w życiu płodowym na walproinian, wskazują, że u 30-40% występują opóźnienia we wczesnym 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 w życiu płodowym na walproinian, był średnio o 7-10 punktów niższy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe⁹. Mimo że nie można wykluczyć wpływu czynników zakłócających, istnieją dane wskazujące, że u dzieci narażonych na walproinian ryzyko pogorszenia zdolności intelektualnych może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące długotrwałych efektów są ograniczone.

Dostępne dane pokazują, że u dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń autystycznych (około trzykrotnie) i autyzmu dziecięcego (około pięciokrotnie) w porównaniu z ogólną populacją badaną⁷.

Ograniczone dane sugerują, że dzieci narażone w życiu płodowym na walproinian mogą być bardziej narażone na rozwój objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)⁸.

Leczenie pacjentek walproinianem

A. DZIECKO PŁCI ŻEŃSKIEJ, PIERWSZE PRZEPISANIE LEKU

Po ocenie medycznej lekarz rozważa przepisanie pacjentce walproinianu:

- Należy potwierdzić, że leczenie walproinianem jest odpowiednie dla pacjentki (tj. wypróbowane wszystkie inne metody były nieskuteczne).
- Należy omówić następujące zagadnienia z pacjentką i odpowiednimi członkami rodziny/ opiekunami:
 - Zagrożenia dla ciąży związane z chorobą podstawową;
 - Ryzyko związane z leczeniem, w tym ryzyko związane z walproinianem w przypadku ciąży;
 - Potrzeba stosowania skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania nieplanowanej ciąży;
 - Potrzeba regularnej weryfikacji leczenia.
- Należy ocenić, który moment będzie najbardziej odpowiedni, aby udzielić porady na temat skutecznych metod antykoncepcji oraz w razie potrzeby skierować pacjentkę do specjalisty.
- Należy się upewnić, że pacjentka/ jej członkowie rodziny/ opiekunowie zrozumieli potencjalne konsekwencje w przypadku ciąży i mają odpowiednią wiedzę na temat ryzyka.
- Opracowano dokument pomocniczy dla lekarzy:
 - *Broszura Informacyjna dla Pacjentki* (Załącznik 1), która podsumowuje informacje dotyczące bezpieczeństwa i działania teratogennego oraz zwraca uwagę na kluczowe elementy procesu leczenia:
 - Należy zapoznać się z nią, ponieważ może ona pomóc w przekazaniu pacjentce właściwych informacji;
 - Jeden egzemplarz należy przekazać pacjentce. Zaleca się zapisanie tego w dokumentacji medycznej.
- Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego kontaktu
 - Jeżeli zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewać ciążę.
- Należy zaplanować weryfikację potrzeby leczenia, gdy pacjentka będzie zdolna do zajścia w ciążę.

B. KOBIETA W WIEKU ROZRODCZYM NIEPLANUJĄCA CIĄŻY

Po ocenie medycznej lekarz rozważa przepisanie pacjentce walproinianu:

- Należy potwierdzić, że leczenie walproinianem jest odpowiednie dla pacjentki (tj. wypróbowane wszystkie inne metody były nieskuteczne).
- Należy omówić z pacjentką następujące zagadnienia:
 - Zagrożenia dla ciąży związane z chorobą podstawową;
 - Ryzyko związane z leczeniem, w tym ryzyko związane z walproinianem w przypadku ciąży;
 - Potrzeba stosowania skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania nieplanowanej ciąży;
 - Potrzeba regularnej weryfikacji leczenia.
- Należy ocenić potrzebę konsultacji w sprawie antykoncepcji.
- Należy się upewnić, że pacjentka zrozumiała potencjalne ryzyko dla dziecka związane ze stosowaniem walproinianu w okresie ciąży i ma odpowiedni poziom wiedzy na temat ryzyka oraz zgadza się na przestrzeganie zaleceń dotyczących zapobiegania ciąży.

W tym celu opracowano dokument pomocniczy dla lekarzy:

 - *Broszura Informacyjna dla Pacjentki* (Załącznik 1), która podsumowuje informacje dotyczące bezpieczeństwa i działania teratogennego oraz zwraca uwagę na kluczowe elementy procesu leczenia:
 - Jeden egzemplarz należy przekazać pacjentce. Zaleca się zapisanie tego w dokumentacji medycznej.
- Należy poinformować pacjentkę o konieczności kontaktu:
 - Jeżeli zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewać ciążę;
 - W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

C. KOBIETA W WIEKU ROZRODCZYM PLANUJĄCA CIĄŻĘ

- Należy przypomnieć pacjentce o działaniu teratogennym walproinianu i ryzyku zaburzeń rozwojowych, które mogą spowodować poważne upośledzenie, ale także o ryzyku związanym z nieleczoną padaczką lub chorobą afektywną dwubiegunową.
- Należy dokonać ponownej oceny zarówno korzyści, jak i ryzyka związanego z leczeniem walproinianem, niezależnie od wskazania:
 - Należy ocenić, czy jest możliwe przerwanie leczenia lub zmiana na inny lek.
 - Jeśli po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści leczenie walproinianem jest kontynuowane, zaleca się podzielić dawkę dobową na kilka mniejszych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia w najniższej możliwej skutecznej dawce. Stosowanie preparatu o przedłużonym uwalnianiu może być korzystniejsze niż innych postaci leku.
 - Zarówno leczenie walproinianem w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z wrodzonymi wadami rozwojowymi. Dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone obejmujące walproinian jest związane z większym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowego wyniku ciąży niż stosowanie walproinianu w monoterapii.
 - Suplementacja kwasu foliowego może zmniejszyć ogólne ryzyko wad cewy nerwowej, ale dane nie wskazują, że zmniejsza on ryzyko wystąpienia wad wrodzonych związanych z ekspozycją na walproinian w życiu płodowym.
- Należy rozważyć skierowanie pacjentki do specjalisty na konsultację w sprawie antykoncepcji.
- Należy się upewnić, że pacjentka zrozumiała potencjalne ryzyko dla ciąży i ma odpowiedni poziom wiedzy na temat ryzyka.
 - Należy przekazać pacjentce *Broszurę Informacyjną dla Pacjentki (Załącznik 1)*, która podsumowuje ryzyko:
 - Jeden egzemplarz należy przekazać pacjentce. Zaleca się zapisanie tego w dokumentacji medycznej.
- Należy zalecić pacjentce jak najszybszy kontakt z lekarzem rodzinnym po stwierdzeniu ciąży lub przy podejrzeniu ciąży w celu wdrożenia odpowiedniego monitorowania ciąży, w tym monitorowania płodu pod kątem możliwego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.

D. KOBIETA W NIEPLANOWANEJ CIĄŻY

- Należy umówić pilną konsultację z pacjentką w celu jak najszybszej weryfikacji leczenia, aby ponownie ocenić korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu.
- Należy pouczyć pacjentkę, aby kontynuowała leczenie do czasu konsultacji, chyba, że lekarz może zalecić inne postępowanie na podstawie swojej oceny sytuacji.
 - Jeśli po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści leczenie walproinianem jest kontynuowane, zaleca się podzielić dawkę dobową na kilka mniejszych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia w najniższej możliwej skutecznej dawce. Stosowanie preparatu o przedłużonym uwalnianiu może być korzystniejsze niż innych postaci leku.
 - Zarówno leczenie walproinianem w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z wrodzonymi wadami rozwojowymi. Dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone obejmujące walproinian jest związane z większym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowego wyniku ciąży niż stosowanie walproinianu w monoterapii.
 - Suplementacja kwasu foliowego może zmniejszyć ogólne ryzyko wad cewy nerwowej, ale dane nie wskazują, że zmniejsza on ryzyko wystąpienia wad wrodzonych związanych z ekspozycją na walproinian w życiu płodowym.
 - Należy się upewnić, że pacjentka:
 - Faktycznie rozumie ryzyko związane z walproinianem w przypadku ciąży;
 - Otrzymała *Broszurę Informacyjną dla Pacjentki* (Załącznik 1). Zaleca się zapisanie tego w dokumentacji medycznej.
- Należy wdrożyć specjalistyczne monitorowanie płodu pod kątem możliwego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.

Podsumowanie

A. DZIECKO PŁCI ZEŃSKIEJ, PIERWSZE PRZEPISANIE LEKU

1. Należy wyjaśnić potencjalne ryzyko samej choroby dla nienarodzonego dziecka i ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu w ciąży.
2. Należy ocenić konieczność leczenia pacjentki walproinianem.
3. Należy udzielić porady o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, gdy pacjentka będzie zdolna do zajścia w ciążę.
4. Należy się upewnić, że pacjentka otrzymała *Broszurę Informacyjną dla Pacjentki* i zapisać to w dokumentacji medycznej.
5. W stosownych przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego kontaktu, jeżeli zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewać ciążę.

B. KOBIETA W WIEKU ROZRODCZYM NIEPLANUJĄCA CIAŻY

1. Należy wyjaśnić potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka związane z leczeniem i brakiem leczenia choroby.
2. Należy ocenić konieczność leczenia pacjentki walproinianem.
3. Należy udzielić porady o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
4. Należy się upewnić, że pacjentka otrzymała *Broszurę Informacyjną dla Pacjentki* i zapisać to w dokumentacji medycznej.
5. Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego kontaktu, jeżeli zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewać ciążę.

C. KOBIETA W WIEKU ROZRODCZYM PLANUJĄCA CIAŻĘ

1. Należy wyjaśnić potencjalne ryzyko samej choroby dla nienarodzonego dziecka, niezależnie od ryzyka związanego ze stosowaniem walproinianu.
2. Należy ponownie ocenić korzyści/ryzyko związane z leczeniem.
3. Należy dostosować obecne leczenie.
4. Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego kontaktu, jeżeli zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewać ciążę.
5. Należy się upewnić, że pacjentka otrzymała *Broszurę Informacyjną dla Pacjentki* i zapisać to w dokumentacji

D. KOBIETA W NIEPLANOWANEJ CIĄŻY

- 1. Należy pouczyć pacjentkę, aby kontynuowała leczenie do czasu konsultacji.**
- 2. Należy umówić pilną konsultację.**
- 3. Należy ponownie ocenić korzyści/ryzyko związane z leczeniem.**
- 4. Należy się upewnić, że pacjentka rozumie ryzyko związane z walproinianem w przypadku ciąży.**
- 5. Należy się upewnić, że pacjentka otrzymała *Broszurę Informacyjną dla Pacjentki* i zapisać to w dokumentacji medycznej.**

Bibliografia

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. 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.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. 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
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. 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
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

Załączniki

1. Broszura Informacyjna dla Pacjentki