

Брошюра для пациентов

Вальпроаты*, контрацепция и беременность: что Вы должны знать

Если Вы женщина, принимающая лекарственное средство, содержащее вальпроат, - или законный представитель пациента, то Вам необходимо обязательно прочитать эту брошюру.

Она предназначена для минимизации риска воздействия на будущего ребенка во время беременности препаратов вальпроевой кислоты и является частью программы по предупреждению беременности при применении вальпроатов.

Данная брошюра содержит ключевую информацию о риске использования вальпроатов во время беременности.

Эта брошюра предназначена для девочек и женщин детородного возраста, принимающих лекарственное средство, содержащее вальпроат* или для их законного представителя.

- Содержит ключевую информацию о рисках применения вальпроатов во время беременности.
- Обязательно прочтите эту брошюру, если Ваш врач рекомендовал вальпроаты, как наиболее подходящее лечение для Вас.

Прочтите эту брошюру вместе с листком-вкладышем, который находится внутри упаковки препарата.

- Важно, чтобы Вы прочитали листок-вкладыш, даже если Вы уже принимаете вальпроаты в течение какого-то времени.
- В нём содержится самая последняя информация о данном препарате. Вы можете обсудить эту брошюру с Вашим партнером, друзьями и семьей.
- Если у Вас есть какие-либо вопросы - задайте их своему врачу.

Сохраните эту брошюру. Вам может понадобится прочитать её снова.

*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроно 200, Депакин Хроно 300, Депакин Хроно 500, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500



СОДЕРЖАНИЕ

1. Ключевая информация, которую нужно запомнить
2. Контрацепция для женщин, которые могут забеременеть
3. Каковы риски приема вальпроатов* во время беременности?
4. Врожденные пороки
5. Проблемы в развитии и обучении
6. Что это означает для меня?
 - Я начинаю лечение вальпроатом
 - Я принимаю вальпроат и не планирую создавать семью
 - Я принимаю вальпроат и планирую создавать семью
 - Я принимаю вальпроат и я забеременела



*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500

1. КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ, КОТОРУЮ НУЖНО ЗАПОМНИТЬ

- Вальпроаты* - эффективные лекарственные средства для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.
- Девочки и женщины детородного возраста могут принимать вальпроаты только если другие препараты неэффективны. Прием вальпроатов во время беременности может причинить серьезный вред будущему ребенку. Независимо от течения заболевания не прекращайте принимать вальпроаты, пока Ваш врач не скажет Вам сделать это.
- Всегда применяйте эффективные методы контрацепции, когда принимаете вальпроаты
 - Применяйте эффективные методы контрацепции в течение всего времени лечения вальпроатами.
 - Используйте контрацептивы без перерывов.

Ваш врач порекомендует эффективные для Вас методы контрацепции, чтобы не наступила незапланированная беременность.

- Запланируйте срочную встречу с врачом, если предполагаете, что беременны.
- Проконсультируйтесь с врачом сразу, как только планируете беременность, и не прекращайте использовать средства контрацепции, до консультации с врачом.
- Не прекращайте прием вальпроатов, если Ваш врач этого не рекомендует, потому что Ваше состояние может ухудшиться.
- Не забывайте регулярно посещать врача — не реже одного раза в год.
- Во время этого визита Вы с Вашим врачом обсудите и подпишите Форму ознакомления с рисками, чтобы убедиться, что Вы хорошо осведомлены о рисках применения вальпроатов во время беременности и понимаете их.



*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500

2. КОНТРАЦЕПЦИЯ ДЛЯ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Зачем я должна применять средства контрацепции?

- Всегда используйте эффективные методы контрацепции, когда получаете лечение вальпроатами*
 - Применяйте эффективные методы контрацепции в течение всего времени лечения вальпроатами
 - Используйте контрацептивы без перерывов.

Ваш врач порекомендует эффективные для Вас средства контрацепции, чтобы не произошло незапланированной беременности.

Какой метод контрацепции я должна использовать?

Пожалуйста, обсудите с врачом наиболее подходящий для Вас метод контрацепции.

Обратитесь к своему врачу, гинекологу/акушер-гинекологу или акушерке за подробной консультацией.

3. КАКОВЫ РИСКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВАЛЬПРОАТОВ* ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

Риски для будущего ребенка

Применение вальпроатов во время беременности может причинить серьезный вред будущему ребенку.

- Риски выше при применении вальпроатов, чем при применении других противоэпилептических лекарственных препаратов для лечения эпилепсии или биполярных расстройств.
- Риски существуют даже при небольших дозах вальпроатов: чем выше доза, тем выше риск.

Какой вред может быть причинен моему ребенку?

Применение вальпроатов во время беременности может причинить вред ребенку:

- Врожденные пороки развития.
- Проблемы с развитием и обучением ребенка по мере роста.



* Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500

4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ

Прием вальпроатов* во время беременности может вызвать развитие серьезных врожденных пороков.

У женщин в общей популяции:

- У 2 - 3 из 100 рожденных детей встречаются врожденные пороки.

У женщин, которые принимают вальпроаты во время беременности:

- Около 10 из 100 рожденных детей имеют врожденные пороки.

Какого рода врожденные пороки могут возникнуть?

- *Spina bifida* (неполноценное развитие костей позвоночника) - заболевание, при котором кости позвоночника не развиваются должным образом.
- Пороки развития лицевого и мозгового отдела черепа, в том числе «расщелина губы» и «расщелина неба». Это заболевание, при котором верхняя губа и/или кости на лице расщеплены.
- Пороки развития конечностей, сердца, почек, мочевыводящих путей и половых органов.
- Ухудшение слуха вплоть до глухоты.

5. ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ И ОБУЧЕНИЯ

Прием вальпроатов* во время беременности может повлиять на развитие ребенка по мере его роста.

У женщин, которые принимают вальпроаты во время беременности:

- До 30-40% детей могут иметь проблемы с развитием.

Долгосрочные эффекты неизвестны.

Наблюдаются следующие нарушения развития:

- Ребенок позже начинает ходить и разговаривать.
- Более низкие интеллектуальные способности, чем у других детей того же возраста.
- Слабые речевые и языковые навыки.

*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроно Сфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500



- Проблемы с памятью.

У детей, матери которых принимали вальпроаты во время беременности, чаще выявляются расстройства аутистического спектра и детский аутизм.

У них повышен риск развития синдрома дефицита внимания и/или гиперактивности.

6. ЧТО ЭТО ОЗНАЧАЕТ ДЛЯ МЕНЯ?

Пожалуйста, прочитайте и выберите описание ситуаций, которые применимы к Вам, из описанных ниже:

- Я начинаю прием вальпроатов*.
- Я принимаю вальпроаты* и не планирую беременность.
- Я принимаю вальпроаты* и планирую беременность.
- Я принимаю вальпроаты * и я забеременела.

Я начинаю прием вальпроатов*

Ваш врач объяснит Вам, почему он считает вальпроаты подходящим для Вас лекарственным средством и расскажет обо всех известных рисках:

- Если Вы законный представитель девочки:
 - Врач назначит вальпроаты девочке, только если другие противосудорожные лекарственные средства неэффективны.
 - Важно, чтобы Вы как законный представитель девочки знали об рисках применения вальпроатов во время беременности. Таким образом, Вы будете знать, что делать, когда девочка станет достаточно взрослой, чтобы иметь детей.
 - Вы должны обратиться к врачу, как только у девочки наступит первая менструация во время приема лекарственных средств, содержащих вальпроаты.
- Если Вы женщина детородного возраста:

*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500



- Ваш врач может назначать Вам вальпроаты, только если Вы не беременны и применяете эффективные методы контрацепции.
- Ваш врач попросит Вас пройти тест на беременность перед началом курса лечения вальпроатами или впоследствии, если это будет необходимо. Это требуется, чтобы убедиться, что Вы не беременны.
- Всегда используйте эффективные средства контрацепции, когда получаете лечение вальпроатами.
 - Используйте эффективные методы контрацепции в течение всего времени лечения вальпроатами.
 - Используйте контрацептивы без перерывов.

Ваш врач порекомендует эффективные для Вас средства контрацепции. Это требуется для того, чтобы Вы не забеременели.

- Вам нужно будет регулярно обсуждать Ваше лечение с врачом (по крайней мере раз в год).
- На первоначальном визите Ваш врач попросит Вас прочитать и подписать ежегодно заполняемую форму ознакомления с рисками: это необходимо, чтобы Вы были хорошо осведомлены и поняли все риски, связанные с использованием вальпроатов во время беременности, а также рекомендации, как предупредить беременность во время приема вальпроатов.
- Если Вы решите, что хотите забеременеть, поговорите с врачом об этом как можно скорее
- Не прекращайте прием вальпроатов и контрацептивных средств до консультации со своим врачом.
- Вам нужно поговорить со своим врачом о рисках для здоровья Вашего ребенка и одновременно о контроле основного заболевания.
- Вы и Ваш врач должны принять решение о дальнейшем лечении, прежде чем пытаться зачать ребенка.



*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500

Я принимаю вальпроаты* и не планирую беременность

Всегда используйте эффективные средства контрацепции, когда получаете лечение вальпроатами и не планируете беременность.

- Используйте эффективные методы контрацепции в течение всего времени лечения вальпроатами.
- Используйте контрацептивы без перерывов.

Если вам нужна консультация по методу контрацепции - поговорите со своим гинекологом/акушер-гинекологом или акушеркой/специалистом клиники планирования семьи.

Если Вы полагаете, что беременны - немедленно сообщите врачу.

Не прекращайте принимать вальпроаты, пока не проконсультируетесь со своим врачом, даже если Вы забеременели, поскольку это может быть опасно для Вас и Вашего ребенка.

Вам нужно будет регулярно обсуждать Ваше лечение с врачом (по крайней мере раз в год).

Во время ежегодного визита врач попросит Вас прочитать и подписать форму ознакомления с рисками: это необходимо, чтобы Вы были хорошо осведомлены и поняли все риски, связанные с использованием вальпроатов во время беременности, а также знали рекомендации - как предупредить беременность во время приема вальпроатов.

Я принимаю вальпроаты* и планирую беременность.

Если Вы планируете беременность, сначала обсудите это со своим врачом, но:

- Продолжайте принимать вальпроаты.
- Продолжайте использовать эффективные средства контрацепции, пока не проконсультируетесь с врачом.

Важно, чтобы Вы не забеременели, пока Вы не обсудите с врачом Ваши планы.

*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хронсфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500



- Вашему врачу может потребоваться изменить курс лечения задолго до наступления беременности, чтобы убедиться, что течение заболевания стабильно.
- Вам нужно поговорить о том, что можно сделать, чтобы снизить риски для здоровья Вашего ребенка при одновременном контроле Вашего заболевания.
- Спросите врача о необходимости приёма фолиевой кислоты при планировании беременности. Применение фолиевой кислоты может снизить риски развития *spina bifida* (неполноценное развитие костей позвоночника), а также раннего невынашивания беременности, сопровождающие любую беременность. Однако, вероятность того, что данная мера снизит риск развития врожденных дефектов развития, связанных с приемом вальпроатов, невысока.

Вам нужно будет регулярно обсуждать Ваше лечение с врачом (по крайней мере раз в год).

Во время этого визита врач попросит Вас прочитать и подписать форму ознакомления с рисками: это необходимо, чтобы Вы были хорошо осведомлены и поняли все риски, связанные с использованием вальпроатов во время беременности.

Я принимаю вальпроаты*, и я забеременела

Если Вы полагаете, что беременны:

- **Не прекращайте принимать вальпроаты, чтобы контролировать основное заболевание (эпилепсию или биполярные расстройства).**
- **Сначала безотлагательно поговорите с врачом.** Нужно обсудить варианты развития событий. Врач может решить, что Вам нужно будет перейти на другой препарат и объяснит, как это сделать.

Дети, матери которых принимают вальпроаты во время беременности, находятся в группе более высокого риска развития:

- врожденных пороков и
- проблем в развитии и обучении.



*Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500

Это может серьезно повлиять на жизнь Вашего ребенка.

В некоторых случаях не всегда есть возможность перейти на другое лечение. Обратитесь к врачу за дополнительной информацией.

Во время этого визита врач попросит Вас прочитать и подписать Форму ознакомления с рисками: это необходимо, чтобы Вы были хорошо осведомлены и поняли все риски, связанные с применением вальпроатов во время беременности.

За Вами будут вести тщательное наблюдение:

- Это необходимо для контроля Вашего заболевания, и
- Для оценки развития Вашего ребенка.

МАТ-ВУ-2100116 – 1.0 – 03/2021



* Лекарственные средства, содержащие вальпроаты, называются Депакин, Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Вальпроат, Энкорат, Энкорат Хроно, Энкорат Хроно 200, Энкорат Хроно 300, Энкорат Хроно 500

лекарственных средств, содержащих вальпроаты, во время беременности.

Характер рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроатами во время беременности, одинаковый и не зависит от показаний, по которым вальпроаты были назначены. Таким образом, меры по минимизации риска, описанные в данном руководстве, относятся к использованию вальпроатов вне зависимости от показаний.

ССЗ, для которых разработано данное руководство, включают (не ограничиваясь перечисленными): специалистов, участвующих в лечении эпилепсии или биполярного расстройства, врачей общей практики, гинекологов/акушер-гинекологов, акушеров, медицинских сестер и провизоров (фармацевтов).

Обучающие материалы по препаратам вальпроевой кислоты, разработанные специально для девочек и женщин детородного возраста, принимающих лекарственные средства, содержащие вальпроаты, включают в себя:

- Брошюра для пациентов
- Ежегодно заполняемая форма для ознакомления с рисками
- Карта пациента.

Используйте данный буклет вместе с брошюрой для пациента.

Вы должны предоставить копии **Брошюры для пациентов** всем своим пациентам женского пола, получающим вальпроаты, а именно девочкам и женщинам детородного возраста или их законным представителям.

Вы должны использовать **Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками** и надлежащим образом документировать применение вальпроатов в начале лечения, во время ежегодного осмотра соответствующими специалистами, а также в случае беременности, возникшей во время лечения.

Вы должны выдавать **Карту пациента** пациентке каждый раз при выдаче лекарственного средства, содержащего вальпроат.

Для пациентов с ограниченными возможностями или не способных принимать информированное решение, информацию по использованию вальпроатов во время беременности и методам контрацепции предоставляется родителям или лицам, осуществляющим уход, или законным представителям, а также необходимо убедиться, что они все поняли.

Ознакомьтесь с актуальной версией инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, прежде чем назначить лекарственные средства, содержащие вальпроаты.



КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Применение лекарственных средств, содержащих вальпроевую кислоту или вальпроат натрия (вальпроаты), во время беременности связано с:

- повышенным риском врожденных пороков развития
- повышенным риском нарушений развития.

ВРАЧИ-СПЕЦИАЛИСТЫ*:

Лечение девочек вальпроатами может быть начато только при неэффективности или непереносимости других препаратов.

Перед началом лечения вальпроатами беременность должна быть исключена. Для предупреждения непреднамеренного использования при беременности, нельзя начинать лечение вальпроатами у женщин детородного возраста без получения отрицательного результата теста на беременность (например, тест на беременность на основании анализа плазмы крови), подтвержденного врачом.

Если Вы решили лечить девочек или женщин детородного возраста вальпроатами, то оценка лечения должна проводиться регулярно, как минимум раз в год.

Пациенты женского пола - первое назначение

1. Начинайте лечение вальпроатами только при отсутствии подходящего альтернативного лечения.
2. Объясните пациентке риски, связанные с применением вальпроатов при беременности.
3. Объясните пациентке, что использование эффективной контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения вальпроатами является обязательным.
4. Объясните пациентке о необходимости немедленно связаться с врачом, если она предполагает беременность или забеременела.

Женщины детородного возраста, не планирующие беременность

1. При каждом визите пациентки в течение лечения вальпроатами оценивайте, подходит ли оно ей.
2. Напоминайте пациентке при каждом визите о наличии рисков связанных с применением вальпроатов при беременности.
3. Напоминайте пациентке при каждом визите, что использование эффективной контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения вальпроатами является обязательным.
4. Напоминайте пациентке на каждом визите о необходимости немедленно связаться с врачом, если она предполагает беременность или забеременела.

Женщины детородного возраста, планирующие беременность

1. Напоминайте пациентке о рисках связанных с применением вальпроатов при беременности.
2. Прекратите терапию лекарственным средством, содержащим вальпроат, и перейдите на альтернативное лечение, подходящее для пациентки (см. раздел 5 данного руководства).
3. Напоминайте пациентке, что переход на другое лечение требует времени.
4. Объясните пациентке, что отказаться от контрацепции можно только после полного прекращения лечения вальпроатами.



Женщины с незапланированной беременностью.

1. Назначьте срочную консультацию пациентки.
2. Объясните ей, почему она должна продолжить лечение до даты встречи.
3. Убедитесь, что пациентка и ее партнер понимают риски, связанные с применением вальпроатов, и направьте их к специалисту для дальнейшей консультации.
4. Прекратите терапию препаратом вальпроевой кислоты и перейдите на альтернативное лечение, подходящее для пациентки (см. раздел 5 данного руководства).

ГИНЕКОЛОГИ/АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГИ, АКУШЕРКИ

1. Проведите консультацию по методам контрацепции и планированию беременности.
2. Предоставьте информацию о рисках применения вальпроатов во время беременности.
3. При консультировании пациентки в отношении беременности направьте ее и ее партнера к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности, на фоне которой применялся препарат.

ПРОВИЗОРЫ, ФАРМАЦЕВТЫ*:

1. Убедитесь, что каждый раз при выдаче вальпроат-содержащих лекарственных средств предоставляется Карта пациента и что пациентка понимает ее содержание.
2. Напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость эффективной контрацепции.
3. В случае планируемой или подозреваемой беременности посоветуйте пациентке срочно связаться с врачом, не прекращая лечения вальпроатами.

* Дополнительные подробности приведены в разделе 2 руководства.

1. ИНФОРМАЦИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ И НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ

Вальпроаты содержат вальпроевую кислоту, являющуюся действующим веществом с известными тератогенными эффектами, применение которой может привести к врожденным аномалиям развития ребенка. Доступные данные свидетельствуют, что воздействие лекарственных средств, содержащих вальпроаты на плод связано с повышенным риском нарушений развития. Данные риски кратко описаны ниже.

1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Данные мета-анализов (включая регистры и когортные исследования) свидетельствуют, что от 10,73% (95% ДИ: 8.16-13.29%)¹ до 10.93% (95% ДИ: 8.91-13.13%)² детей, которые были рождены женщинами, страдающими эпилепсией и получавших монотерапию вальпроат-содержащими лекарственными средствами во время беременности, страдают от врожденных пороков развития. Это отражает наличие более высокого риска развития серьезных врожденных аномалий, чем в общей популяции, где риск соответствует приблизительно 2-3%¹. Доступные данные демонстрируют, что риск зависит от дозы препарата. Наибольший риск связан с высокими дозами (свыше 1 г ежедневно). На основании существующих данных не представляется возможным определение пороговой дозы, ниже которой применение препарата не будет связано с риском.

Наиболее часто встречающиеся типы пороков развития включают пороки развития нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелина губы и неба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая билатеральную аплазию лучевой кости) и множественные аномалии других систем организма. Воздействие вальпроатов на плод в период внутриутробного развития может также вызвать



одностороннее или двустороннее ухудшение слуха вплоть до глухоты, которая может оказаться необратимой³.

2. НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

При внутриутробном воздействии вальпроатами могут отмечаться нежелательные реакции со стороны умственного и физического развития детей, подвергшихся такому воздействию. Риск зависит от дозы, однако на основе имеющихся данных невозможно установить пороговую дозу, ниже которой риск будет отсутствовать. Точный гестационный период в отношении, которого существует риск данных эффектов не определен, при этом возможность риска, независимо от периода воздействия препарата во время беременности, не может быть исключена.

Исследования⁴⁻⁷ детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, свидетельствуют о том, что до 30 - 40 % этих детей, имели признаки задержки раннего развития, такие, как задержка развития речи и/или ходьбы, сниженный уровень умственных способностей, слабые языковые навыки (речь и понимание), проблемы с памятью.

Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у 6-ти летних детей, в анамнезе которых внутриутробное воздействие вальпроатами, был в среднем на 7 – 10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических средств.⁸ Хотя роль сопутствующих факторов исключить нельзя, имеются доказательства, что у детей, которые подверглись воздействию вальпроатов, риск снижения умственных способностей может быть независимым от IQ матери.

Следует отметить наличие ограниченных данных по отдаленным исходам.

Данные, полученные в одном из популяционных исследований, свидетельствуют, что дети, которые подверглись воздействию вальпроатов внутриутробно, подвержены повышенному риску развития расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с исследуемой популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата.⁹

Данные другого популяционного исследования указывают на то, что у детей, подвергшихся воздействию вальпроатов внутриутробно, повышен риск развития синдрома дефицита внимания/гиперактивных расстройств (СДВГ)⁹ (примерно в 1.5 раза) по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата¹⁰.

2. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ*

ВРАЧ-СПЕЦИАЛИСТ (невролог или психиатр):

- Диагностика.
- Начало лечения после отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность на основании анализа плазмы крови).
- Объясните риски возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы у детей при применении вальпроатов во время беременности, и убедитесь, что пациентка понимает данную информацию.
- Предоставьте Брошюру для пациентов.
- Проконсультируйте пациенток о методах эффективной контрацепции и предупреждения беременности.
- Ежегодно проводите оценку лечения и, при необходимости, специальную оценку терапии.



- Перевод на другую терапию и прекращение лечения.
- Заполните и подпишите у пациентки Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками:
 - в начале лечения,
 - ежегодно на визите,
 - при консультировании пациентки по поводу запланированной или незапланированной беременности
- в случае беременности на фоне приёма вальпроата, направьте пациентку к акушер-гинекологу и врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ:

- Направьте пациентку к соответствующему специалисту (неврологу или психиатру) для подтверждения диагноза эпилепсии или биполярного расстройства и начала лечения.
- Убедитесь, что соответствующая терапия продолжается.
- Напомните пациентке о необходимости ежегодных визитов к специалисту.
- Предоставьте полную информацию о рисках применения вальпроатов во время беременности и убедитесь, что пациентка ее поняла
- Направьте пациентку к врачу гинекологу/акушер-гинекологу для консультирования о методах эффективной контрацепции и предупреждения беременности.
- Направьте пациентку к ее врачу гинекологу/акушер-гинекологу для консультирования по поводу беременности.
- Направьте пациентку к ее врачу-специалисту для перехода на другую терапию или для прекращения текущего лечения или если произошло ухудшение ее состояния.

ГИНЕКОЛОГ / АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ; АКУШЕРКА:

- Проконсультируйте пациентку о методах эффективной контрацепции и предупреждения беременности.
- Предоставьте полную информацию о рисках использования вальпроатов во время беременности и убедитесь, что пациентка ее поняла.
- Направьте пациентку к ее врачу-специалисту для консультирования, если она обратилась к Вам по поводу беременности
- Направьте пациентку на приём к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

ПРОВИЗОР, ФАРМАЦЕВТ:

- Убедитесь, что каждый раз при выдаче лекарственных средств, содержащих вальпроаты, предоставляется Карта пациента, и что пациентка понимает ее содержание.
- Напоминайте пациентке об информации по безопасности, включая необходимость эффективной контрацепции.
- Удостоверьтесь в том, что пациент получил Брошюру для пациента.
- Посоветуйте пациентке не прекращать лечения вальпроатом и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности.



- Отпускайте вальпроаты только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Если распаковки избежать не удалось, всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша, Карту пациента и наружную упаковку, если это возможно.

3. УСЛОВИЯ, ПРИ КОТОРЫХ НАЗНАЧАЮТСЯ ВАЛЬПРОАТ-СОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: ПРОГРАММА ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ

Вальпроаты — эффективные лекарственные средства для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.

Лечение лекарственными средствами, содержащими вальпроаты, девочек и женщин детородного возраста начинают под наблюдением специалиста, имеющего опыт в лечении эпилепсии или биполярного расстройства.

Вальпроаты не следует назначать девочкам и женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны.

Лечение лекарственными средствами, содержащими вальпроаты, у девочек и женщин детородного возраста, можно начинать, только если выполнены условия программы по предупреждению беременности (описанные ниже).

Условия программы по предупреждению беременности:

Врач должен следить за тем, что:

- в каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, при этом вовлекая пациентку и/или ее законного представителя в обсуждение для обеспечения ее заинтересованности, обсуждать возможные методы лечения и убедиться в их понимании рисков и мер, необходимых для минимизации этих рисков.
- возможность возникновения беременности оценивается у всех пациентов женского пола.
- пациентка поняла и осознала риск возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, включая важность этих рисков для детей, подвергавшихся воздействию вальпроатами в утробе матери.
- пациентка понимает необходимость прохождения теста на беременность до начала и в течение лечения, если необходимо.
- пациентка проконсультирована относительно методов контрацепции, и согласна с необходимостью применять эффективный метод контрацепции* без перерывов в течение всего периода лечения вальпроатами.
- пациентка понимает необходимость регулярной (по крайней мере ежегодной) оценки лечения врачом, имеющим опыт в лечении эпилепсии или биполярных расстройств.
- пациентка понимает необходимость консультации с врачом в то время, как только она планирует беременность, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативный метод лечения до зачатия и до прекращения использования контрацепции.



- пациентка понимает необходимость срочной консультации с врачом в случае возникновения беременности.
- пациентка получила Брошюру для пациентов.
- пациентка признает, что она понимает опасности и необходимые меры предосторожности, связанные с применением лекарственных средств, содержащих вальпроаты (Ежегодно заполняемая форма ознакомления с рисками).

Эти условия также касаются женщин, которые не являются в настоящий момент сексуально активными, только если врач не сочтет, что существуют веские причины, указывающие на отсутствие риска возникновения беременности.

* Следует использовать по крайней мере один эффективный метод контрацепции (предпочтительны независимые от пользователя формы, такие как внутриматочное устройство или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерный метод. В каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства при выборе метода контрацепции, вовлекая пациентку в обсуждение для обеспечения ее заинтересованности и приверженности выбранным мерам. Даже если у нее аменорея, она должна следовать всем советам по эффективной контрацепции.

4. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА ВАЛЬПРОАТАМИ

А. ПАЦИЕНТ ЖЕНСКОГО ПОЛА - ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Если после медицинского обследования Вы впервые рассматриваете вопрос назначения вальпроатов пациентке, Вам необходимо сделать следующее:

Во-первых

1. Подтвердите, что лечение вальпроатами подходит пациентке

- Вы должны подтвердить, что остальные методы лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой.

2. Объясните и убедитесь, что пациентка или ее законный представитель поняли следующую информацию:

- перед первым назначением (и при необходимости в последующем) беременность должна быть исключена, посредством отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность на основе анализа плазмы крови);
- риски для беременности, связанные с основным заболеванием;
- специфические риски, связанные с применением вальпроатов во время беременности;
- необходимость применения эффективной контрацепции без перерывов в течение всего времени лечения вальпроатами для предотвращения незапланированной беременности;
- необходимость регулярной (как минимум ежегодной) оценки лечения пациентки специалистом;
- необходимость срочной консультации врачом в случае беременности.



3. Рекомендации при назначении вальпроатов девочкам:

- оцените наиболее подходящее время для предоставления совета по контрацепции и предотвращению беременности (направьте пациентку к врачу-специалисту для консультации, если необходимо);
- объясните законному представителю (а также ребенку в зависимости от возраста) риск возникновения врожденных пороков и нарушений развития нервной системы;
- объясните законному представителю (а также ребенку в зависимости от возраста) важность незамедлительного обращения к врачу при появлении первой менструации у девочки, принимающей вальпроаты;
- переоценивать необходимость применения вальпроатов как минимум один раз в год и рассматривать варианты альтернативной терапии у девочек после первой менструации;
- оценить все варианты, с целью перевода девочек на альтернативное лечение до достижения ими совершеннолетия.

Во-вторых, Вам необходимо предоставить пациенткам дополнительную информацию:

4. Врачи, назначающие препарат: дайте копию Брошюры пациента Вашей пациентке или ее законному представителю

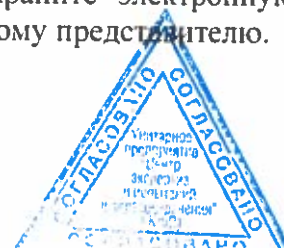
5. Провизоры, фармацевты:

- убедитесь, что каждый раз при выдаче лекарственного средства, содержащего вальпроат, предоставляется Карта пациента и пациентка понимает ее содержание;
- сообщите пациентке, что она должна сохранить Карту пациента;
- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил брошюру для пациента;
- посоветуйте пациентке не прекращать лечение вальпроатами и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности;
- выдавайте лекарственные средства, содержащие вальпроаты, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препаратов. Если распаковки избежать не удалось - всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша, Карту пациента и наружную упаковку, если это возможно.

В заключение

6. Для врача:

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя. Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками:
 - данная форма необходима для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением вальпроатов во время беременности;
 - сохраните копию Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее законному представителю.



7. Запланируйте переоценку лечения вальпроатами на время, когда Ваша пациентка планирует беременность или когда она будет способна забеременеть.

В. ПРИМЕНЕНИЕ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

Если после медицинского обследования Вы рассматриваете вопрос возобновления лечения вальпроатами, Вам необходимо сделать следующее:

Во-первых

1. Подтвердите, что лечение вальпроатами подходит пациентке

- вы должны подтвердить, что другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся
- убедитесь в регулярности (как минимум ежегодной) оценки лечения

2. Объясните и убедитесь, что пациентка понимает

- риски для беременности, связанные с основным заболеванием
- риски, связанные с применением вальпроатов при беременности
- необходимость применения эффективной контрацепции без перерывов во время всего лечения вальпроатами, для предотвращения незапланированной беременности и, если необходимо, рассмотреть использование теста на беременность (тест на беременность на основе анализа плазмы крови)
- необходимость срочной консультации с врачом в случае наступления беременности
- необходимость регулярной (как минимум ежегодной) оценки лечения.

3. Обсудите методы контрацепции, а также направьте, если это необходимо, пациентку на консультацию перед зачатием.

Во-вторых, Вам необходимо предоставить Вашим пациенткам дополнительную информацию:

4. Врачи, назначающие препарат: дайте копию Брошюры для пациентов Вашей пациентке или ее законным представителям

5. Провизоры, Фармацевты:

- убедитесь, что каждый раз при выдаче лекарственных средств, содержащих вальпроаты, предоставляется Карта пациента и пациентка понимает ее содержание;
- сообщите пациентке, что она должна сохранить Карту пациента;
- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил Брошюру для пациентов;
- посоветуйте пациентке не прекращать лечение вальпроатами и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности;
- выдавайте вальпроат-содержащие лекарственные средства только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препаратов. Если распаковки избежать не удалось - всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша, Карту пациента и наружную упаковку, если это возможно.



В заключение

6. Для врача:

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя Ежегодно заполняемую форму ознакомления с рисками:
 - данная форма необходима для информирования пациентки и для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением вальпроатов во время беременности
 - сохраните копию Ежегодно заполняемой формы ознакомления с рисками в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее родителям / официальным опекунам / лицам, осуществляющим уход.

7. Запланируйте оценку необходимости лечения в то время, когда Ваша пациентка планирует забеременеть или когда она будет способна забеременеть.

С. ПРИМЕНЕНИЕ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ.

Во-первых

1. Напомните и убедитесь, что пациентка понимает риски развития врожденных дефектов и пороков развития

- проинформируйте пациентку о том, что при приеме лекарственных средств, содержащих вальпроаты, во время беременности возможно развитие серьезных нарушений;
- приём фолиевой кислоты до беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки, которые могут возникать при любой беременности. Однако имеющиеся данные не говорят о том, что это предотвращает врожденные дефекты или пороки развития вследствие воздействия вальпроата¹¹;
- но также информируйте пациентку о рисках, возникающих при отсутствии лечения судорожных приступов или биполярного расстройства.

2. Перейдите на альтернативные методы лечения и прекратите лечение лекарственными средствами, содержащими вальпроаты, если это возможно:

- прочтите раздел 5 данного руководства, который посвящен переходу на другую терапию или прекращению лечения вальпроатами;
- сообщите пациенткам, что нельзя прекращать контрацепцию, пока не будет осуществлен переход на другую терапию;
- врачи общей практики должны направить своих пациенток к врачу-специалисту для перехода на другую терапию и прекращения лечения вальпроатом.

3. Направьте пациенток к врачу-специалисту для получения консультации перед зачатием.

4. Объясните пациентке необходимость консультации с врачом-специалистом как можно скорее, как только она заподозрила беременность или беременность подтвердилась.

- Это необходимо для начала надлежащего наблюдения за беременностью.



- Оно включает пренатальный мониторинг для определения возможного развития нарушений нервной трубки или других пороков развития.
- При консультировании пациентки в отношении беременности направьте ее и ее партнера к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности, на фоне которой применялся вальпроат.

Во-вторых, Вам необходимо предоставить Вашим пациенткам дополнительную информацию:

5. Врачи, назначающие препарат: дайте копию Брошюры для пациентов Вашей пациентке или ее законному представителю

6. Провизоры, фармацевты:

- убедитесь, что каждый раз при выдаче лекарственных средств, содержащих вальпроаты, предоставляется Карта пациента и пациентка понимает ее содержание;
- сообщите пациентке, что она должна сохранить Карту пациента;
- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил Брошюру для пациента;
- посоветуйте пациентке не прекращать прием вальпроатов и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности;
- выдавайте лекарственные средства, содержащих вальпроаты, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препаратов. Если распаковки избежать не удалось - всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша, Карту пациента и наружную упаковку, если это возможно.

В заключение

7. Для врача:

- заполните и подпишите у пациентки или ее законного представителя. Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками:
 - данная форма необходима для информирования пациентки и для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением вальпроатов во время беременности;
 - сохраните копию Ежегодно заполняемой формы для ознакомления с рисками в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее законному представителю.

D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Во-первых

1. Договоритесь о срочной консультации пациентки для пересмотра ее лечения

2. Объясните ей, почему она должна продолжить лечение до даты встречи с Вами

- кроме тех случаев, когда Вы можете дать ей другой совет, основанный на Вашей оценке ситуации.



3. Перейдите на альтернативные методы лечения и прекратите лечение, если это возможно

- Прочтите раздел 5 данного руководства, который посвящен переходу на другую терапию или прекращение лечения вальпроатами.

4. Убедитесь, что пациентка:

- полностью осознает риски, связанные с применением лекарственных средств, содержащих вальпроаты;
- рассмотрите вопрос дальнейших консультаций.

5. Начните специализированный пренатальный мониторинг.

- Это необходимо для начала надлежащего наблюдения за беременностью.
- Оно включает пренатальный мониторинг для определения возможного развития дефектов нервной трубки или других пороков развития.
- Пациентку и ее партнера следует направить к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

6. Врачам общей практики следует направить своих пациенток к врачу-специалисту для перехода на другую терапию и прекращения лечения вальпроатами

Во-вторых, Вам необходимо предоставить Вашим пациенткам дополнительную информацию:

7. Врачи, назначающие препарат: дайте копию Брошюры для пациентов Вашей пациентке или ее законному представителю.

8. Провизоры, Фармацевты:

- убедитесь, что каждый раз при выдаче лекарственных средств, содержащих вальпроаты, предоставляется Карта пациента и пациентка понимает ее содержание;
- сообщите пациентке, что она должна сохранить Карту пациента;
- напоминайте пациентке информацию по безопасности, включая необходимость применения эффективной контрацепции;
- удостоверьтесь в том, что пациент получил Брошюру для пациентов;
- посоветуйте пациентке не прекращать лечение вальпроатами и немедленно связаться с врачом в случае планируемой или подозреваемой беременности;
- выдавайте лекарственные средства, содержащие вальпроаты, только в оригинальной упаковке, имеющей наружные предупредительные надписи. Необходимо избегать распаковки препаратов. Если распаковки избежать не удалось - всегда предоставляйте пациентке копию листка-вкладыша, Карту пациента и наружную упаковку, если это возможно.

В заключение

9. Для врача

- заполните и подпишите у пациентки или ее родителей / законного представителя / лиц, осуществляющих уход. Ежегодно заполняемую форму для ознакомления с рисками:
 - данная форма необходима для информирования пациентки и для того, чтобы пациентка полностью осознала риски и поняла рекомендации, связанные с применением вальпроатов во время беременности



- сохраните копию Ежегодно заполняемой формы для ознакомления с рисками в медицинской карте пациентки (если возможно, сохраните электронную копию) и предоставьте копию пациентке или ее законному представителю.

5. ПЕРЕХОД НА ДРУГУЮ ТЕРАПИЮ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ВАЛЬПРОАТ-СОДЕРЖАЩИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Пациенты с биполярным расстройством

Вальпроаты противопоказаны при беременности для лечения биполярного расстройства.

Вальпроаты противопоказаны женщинам детородного возраста, если не выполнены условия программы по предупреждению беременности (см. в разделе 3 данного руководства).

Если женщина планирует забеременеть, врач должен перевести пациента на другое лечение. Переход на другую терапию должен быть осуществлен до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если женщина забеременела, то лечение вальпроатами нужно прекратить, а пациентку перевести на другое лечение.

Общие замечания по лечению пациентов с биполярным расстройством:

«Если необходима отмена нормотимиков, то рекомендуется дозы снижать постепенно, что снижает риск рецидива».¹²

«Поэтому отмену вальпроатов следует осуществлять постепенно, в течение нескольких недель, для снижения риска развития раннего рецидива. В случае острого маниакального эпизода у беременной женщины, принимающей препарат вальпроевой кислоты, рекомендуется провести снижение дозы вальпроата как можно быстрее с одновременным повышением дозы альтернативного препарата.»¹³

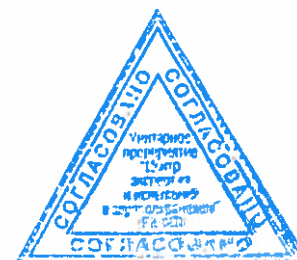
Пациенты с эпилепсией

Вальпроаты противопоказаны при беременности для лечения эпилепсии, за исключением случаев отсутствия других подходящих альтернативных методов лечения.

Вальпроаты противопоказаны женщинам детородного возраста, если не выполнены условия программы по предупреждению беременности (см. в разделе 3 данного руководства).

Если женщина планирует забеременеть, врач, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен оценить терапию лекарственными средствами, содержащими вальпроаты, и рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения применения контрацепции.

Если у женщины наступает беременность во время терапии препаратом вальпроевой кислоты, она должна немедленно обратиться к врачу для рассмотрения альтернативных методов лечения.



Общие замечания для пациентов с эпилепсией:

Выпущено целевой группой Европейской Комиссии Международной Противосудорожной Лиги (CEA-ILAE) и Европейской Академией Неврологии (EAN):

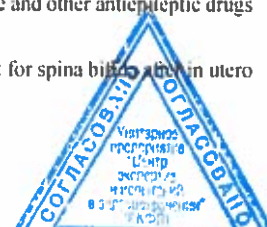
- «снижение дозы препарата обычно происходит постепенно, в течение недель или месяцев, что позволяет определить минимально возможную требуемую дозу, на которой может возникнуть приступ во время отмены препарата».
- «переход с вальпроатов на альтернативную терапию, как правило, занимает не менее 2-3 месяцев. Сначала постепенно вводят новый препарат в схему лечения, добавляя к препаратам вальпроевой кислоты. Для достижения потенциально эффективной дозы нового препарата может потребоваться до 6 недель; после этого может быть предпринята попытка постепенной отмены вальпроатов».

Если, в исключительных случаях беременная женщина (или женщина, планирующая забеременеть) должна принимать вальпроат для лечения эпилепсии, несмотря на известные риски применения вальпроатов при беременности и после тщательного рассмотрения альтернативных методов лечения, то:

- пороговых доз, при которых считается, что риск отсутствует, не существует. Однако риск врожденных пороков и нарушений развития выше при приеме высоких доз;
- используйте самую минимальную эффективную дозу, разделив суточную дозу препарата вальпроевой кислоты на несколько небольших доз, принимаемых на протяжении всего дня;
- прием препарата с пролонгированным высвобождением может быть предпочтительнее, так как позволяет избежать высоких значений концентрации препарата в плазме крови;
- всех пациенток, у которых беременность наступила во время приема вальпроевой кислоты, и их партнеров необходимо направить к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности.

Список литературы

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, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13) 229-236
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida in utero



exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8) 803-7.

12. 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.

13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

