



Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

29 ОКТ 2024

№

012-1197/24

На №

от

О безопасности лекарственных
препаратов вальпроевой кислоты



2609814

Специалистам системы
здравоохранения

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения письмо компании «Санофи» о новых мерах, которые следует предпринимать при применении препаратов вальпроевой кислоты у пациентов мужского пола.

Приложение: на 3 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

Препараты вальпроевой кислоты: новые меры, которые следует принимать в отношении потенциального риска нарушений нервно-психического развития (ННПР) у детей, рожденных от отцов, получавших лечение препаратами вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия

Уважаемый медицинский работник!

Настоящее письмо согласовано с Европейским агентством лекарственных средств (EMA) с целью информирования Вас о следующем:

Резюме

- **Результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в трех странах Северной Европы, свидетельствуют о повышенном риске возникновения ННПР у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от мужчин, получавших монотерапию препаратами вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от мужчин, получавших монотерапию ламотриджином или леветирацетамом. Из-за ограничений исследования возникновение этого риска возможно, но не подтверждено.**

Новые меры, которые следует предпринимать при применении препарата вальпроевой кислоты у пациентов мужского пола

- **Пациентам мужского пола рекомендуется назначать препарат вальпроевой кислоты под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярного аффективного расстройства.**
- **Врачам, назначающим препарат, следует проинформировать пациентов мужского пола о потенциальном риске и обсудить с ними необходимость применения эффективных методов контрацепции, в том числе и для партнерши, в течение периода использования препарата вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.**
- **Врачи, назначающие препарат, должны не реже одного раза в год пересматривать целесообразность лечения препаратом вальпроевой кислоты пациентов мужского пола, чтобы оценить, остается ли препарат наиболее подходящим методом лечения для конкретного пациента.**
- **Для мужчин, планирующих зачать ребенка, следует рассмотреть подходящие альтернативные варианты лечения и обсудить их с ними. Следует оценивать личные обстоятельства каждого пациента. Рекомендуется проконсультироваться со специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства в зависимости от клинической ситуации.**
- **Пациентам мужского пола следует рекомендовать не являться донором спермы во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после его прекращения.**
- **Пациентов мужского пола рекомендуется ознакомить с брошюрой для пациентов.**

Общая информация, связанная с проблемами по безопасности

Комитет по оценке рисков в области фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства лекарственных средств (EMA) провел оценку данных исследования (EUPAS34201), проведенного фармацевтическими компаниями в отношении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в качестве обязательства после оценки результатов предыдущего обзора применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности на территории всего ЕС. Основная цель состояла в изучении риска возникновения ННПР у детей, рожденных от отцов, которых получали монотерапию препаратами вальпроевой кислоты, по сравнению с монотерапией ламотриджином или леветирацетамом в течение 3 месяцев до зачатия. Ретроспективное обсервационное исследование, о котором идет речь, было проведено с использованием сведений из нескольких баз данных реестров Дании, Швеции и Норвегии. Основным исходом, представляющим интерес, были ННПР (комбинированная конечная точка, включающая расстройства аутистического спектра, умственную отсталость, коммуникативное расстройство, синдром дефицита внимания / синдром

гиперактивности, двигательные нарушения) у детей в возрасте до 11 лет.

Средняя продолжительность периода последующего наблюдения в группе детей, отцы которых получали препараты вальпроевой кислоты, варьировала в пределах 5,0–9,2 года по сравнению со значением 4,8–6,6 года в группе детей, отцы которых получали ламотриджин/леветирацетам.

- В результате выполнения метаанализа данных, собранных в трех странах, было получено объединенное скорректированное отношение рисков (ОР), составляющее 1,50 (95 % ДИ: 1,09–2,07) в отношении ННПР у детей, рожденных от отцов, получавших монотерапию препаратами вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с объединенной группой применения монотерапии ламотриджином/леветирацетамом.
- Скорректированный совокупный риск возникновения ННПР варьировал в диапазоне 4,0–5,6 % в группе детей, отцы которых получали монотерапию препаратами вальпроевой кислоты, по сравнению с 2,3–3,2 % в комбинированной группе детей, отцы которых получали монотерапию ламотриджином/леветирацетамом.

Размер выборки в исследовании был недостаточным для изучения связи с определенными подтипами ННПР. Из-за ограничений исследования, в том числе потенциального вмешательства по показаниям и различий в продолжительности периода последующего наблюдения между группами воздействия, риск возникновения ННПР у детей, рожденных от мужчин, которые получали препараты вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, считается потенциальным риском, при этом наличие причинно-следственной связи с применением вальпроевой кислоты не подтверждено.

В исследовании не оценивали риск возникновения ННПР у детей, рожденных от мужчин, которые полностью прекратили лечение препаратом вальпроевой кислоты ранее чем за 3 месяца до зачатия (то есть допускалась возможность нового сперматогенеза при отсутствии воздействия вальпроевой кислоты).

Наблюдаемый потенциальный риск возникновения ННПР после воздействия на организм отца в течение 3 месяцев до зачатия характеризуется более низкой величиной, чем известный риск возникновения ННПР после воздействия на организм матери во время беременности. Результаты исследований детей дошкольного возраста, подвергавшихся воздействию вальпроевой кислоты *in utero* при ее применении матерью в качестве монотерапии, свидетельствовали о том, что у 30–40 % таких детей наблюдались задержки раннего развития, такие как задержка речевого развития и овладения навыками ходьбы, а также отмечались более низкие интеллектуальные способности, неудовлетворительные речевые навыки (говорение и понимание речи) и проблемы с памятью.

На основе имеющихся данных были утверждены новые меры, которые следует предпринимать при применении препаратов вальпроевой кислоты у пациентов мужского пола (см. раздел «Резюме» выше). Информацию о препаратах, содержащих вальпроевую кислоту, обновляют с целью информирования медицинских работников и пациентов о потенциальном риске возникновения ННПР у детей, рожденных от отцов, получавших лечение препаратами вальпроевой кислоты, и предоставления рекомендаций по применению таких препаратов у пациентов мужского пола. Кроме того, для медицинских работников и пациентов мужского пола будут разработаны обучающие материалы. Они включают в себя:

- обновленное руководство для медицинских работников с отдельным разделом, посвященным применению препаратов вальпроевой кислоты у пациентов мужского пола;
- новая брошюра для пациентов мужского пола, которую рекомендуется предоставлять пациентам мужского пола, получающим препарат вальпроевой кислоты;
- обновление существующей карты пациентов с целью добавления информации для пациентов мужского пола, вложенной и прикрепленной к внешней упаковке препарата и предоставляемой пациенту каждый раз при выдаче препарата в аптеке.

Напоминание о необходимости отправки сообщений в рамках отчетности

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.
О любых подозреваемых нежелательных реакциях следует сообщать по адресу:



Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения
адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел.: +7 (800) 550-99-03
адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Контактные данные компании

АО «Санофи Россия»
адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
тел.: +7 (495) 721-14-00
адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com