



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74



2045481

Субъекты обращения
лекарственных средств

05.10.2015 № 014-16/15/15

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственных препаратов,
содержащих вальпроат натрия,
вальпроевую кислоту, вальпроат
семинария и вальпромид

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо компании АО «Санофи-Авентис» о новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих вальпроат натрия, вальпроевую кислоту, вальпроат семинария и вальпромид.

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

Руководитель

М.А. Мурашко



Специалистам здравоохранения

Москва, 22 сентября 2015 года
Исх. № 22-01-15/09

Тема: уведомление о появлении новой важной информации по безопасности препаратов, содержащих вальпроат натрия, вальпроевую кислоту, вальпроат семинаatria и вальпромид, при их применении у девочек, девушек, женщин детородного возраста и беременных женщин.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Представительство компании АО «Санофи-Авентис груп» свидетельствует Вам свое почтение и сообщает о дополнительных ограничениях при применении вальпроата натрия, вальпроевой кислоты, вальпроата семинаatria и вальпромида у девочек, девушек, женщин детородного возраста и беременных женщин. Эти дополнительные ограничения связаны с тем, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроата и родственных ему соединений, имеется повышенный риск развития серьезных нарушений развития (до 30-40% случаев) и/или врожденных пороков (приблизительно 10% случаев).

Резюме рекомендаций по применению вальпроата натрия, вальпроевой кислоты, вальпроата семинаatria и вальпромида у девочек, девушек, женщин детородного возраста и беременных женщин:

- Вальпроат натрия, вальпроевую кислоту, вальпроат семинаatria и вальпромид не следует назначать девочкам, девушкам, женщинам детородного возраста или беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой.
- Лечение вальпроатом натрия, вальпроевой кислотой, вальпроатом семинаatria и вальпромидом должно начинаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств.



- Необходимо тщательно взвешивать соотношение польза/риск при лечении вальпроатом натрия, вальпроевой кислотой, вальпроатом семинатрия и вальпромидом в следующих ситуациях: при их назначении впервые, при продолжении лечения, при достижении девочками периода половой зрелости, при планировании женщиной беременности или при наступлении беременности.
- Необходимо удостовериться в том, что пациентки проинформированы и понимают:
 - риски, связанные с применением вальпроата натрия, вальпроевой кислоты, вальпроата семинатрия и вальпромида при беременности;
 - необходимость использования эффективной контрацепции;
 - необходимость регулярной проверки результатов лечения;
 - необходимость срочной консультации с врачом в случае планирования или наступления беременности.

Дополнительная информация по вопросам безопасности и рекомендации по ведению

Риск неблагоприятных исходов беременности

Применение вальпроата ассоциируется с дозозависимым риском отклонений от нормы в исходе беременности, как при его применении в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Имеющиеся данные указывают на то, что при применении вальпроата при эпилепсии в комбинации с другими лекарственными средствами, риск отклонений от нормы в исходе беременности выше, чем при монотерапии.

- Риск развития врожденных пороков составляет приблизительно 10 %, в то время как исследования, проведенные у детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроатом, показали, что до 30-40% из них имели задержки в раннем развитии (такие как задержка речевого развития и/или задержка в овладении навыками ходьбы, а также имели низкие интеллектуальные возможности, плохие речевые навыки и проблемы с памятью)^{1,2,3,4,5}.

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. 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 Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

- Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с внутриутробным воздействием вальпроата в анамнезе, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов⁶.
- Доступные данные показывают, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроата, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трехкратный) и детского аутизма (приблизительно пятикратный) по сравнению с общей изучаемой популяцией.
- Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроата, вероятность развития симптомов дефицита внимания/гиперактивности (ADHD) выше^{7,8,9}.

Принимая во внимание эти риски, не следует назначать вальпроат для лечения эпилепсии и биполярных расстройств во время беременности и у женщин детородного возраста, за исключением случаев настоятельной необходимости, то есть в ситуациях, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациентками.

Необходимо тщательно взвешивать соотношение польза/риск при назначении вальпроата впервые, при продолжении лечения, при достижении девочкой половой зрелости и при планировании или наступлении беременности.

В случае если Вы приняли решение о назначении вальпроата женщине детородного возраста, она должна применять эффективные методы контрацепции во время лечения. Необходимо полностью проинформировать женщину о рисках для будущего ребенка в случае наступления беременности во время лечения вальпроатом.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

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;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246



Лечение во время беременности

Если женщина с эпилепсией или биполярными расстройствами, которая получает лечение вальпроатом, планирует беременность или у нее уже наступила беременность, следует рассмотреть вопрос о переводе на альтернативные виды лечения.

Если лечение вальпроатом продолжается во время беременности:

- Следует применять наименьшую эффективную дозу и суточную дозу следует делить на несколько малых доз, используемых в течение дня. Предпочтительным является применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением по сравнению с другими лекарственными формами.
- Следует начать пренатальный мониторинг с целью оценки развития будущего ребенка, включая выявление возможного возникновения дефектов нервной трубки и других пороков развития.
- Добавление препаратов фолиевой кислоты перед беременностью может снизить общий риск развития дефектов нервной трубки. Однако имеющиеся данные не подтверждают их профилактическое действие в отношении появления врожденных уродств или нарушений развития вследствие воздействия вальпроата.

В настоящее время компания подготовила и подала документы в МЗ РФ для внесения соответствующих изменений в инструкции по медицинскому применению препаратов компании, содержащих вальпроаты, чтобы отразить современное понимание имеющихся данных и сделать информацию как можно более ясной и актуальной.

О любых подозреваемых неблагоприятных явлениях следует сообщаться в Росздравнадзор (уполномоченный регуляторный орган) в соответствии с действующим законодательством по фармаконадзору Российской Федерации, включая, но не ограничиваясь ФЗ-61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», приказ от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».



Сообщение также может быть направлено в Представительство компании в Москве по телефону +7495 721-14-00 или по электронной почте: *Pharmacovigilance.RU@sanofi.com* или *Medinfo.Russia@sanofi.com*

С уважением,

Медицинский директор

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'V. A. Burmistrov'.

В. А. Бурмистров