



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

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

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

24.12.2018 № 014-3049/18

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственных препаратов,  
содержащих в качестве  
действующего вещества  
вальпроевую кислоту



2270213

Субъекты обращения  
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «Санофи-авентис групп» о новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества *вальпроевую кислоту*.

Приложение: на 10 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

Специалистам здравоохранения

Москва, \_\_\_\_ 2018 года

Исх №

**Тема: новые противопоказания к применению препаратов вальпроевой кислоты; необходимость внедрения программы предотвращения беременности для женщин с детородным потенциалом, которым показан препарат.**

**Уважаемые специалисты здравоохранения!**

Информируем Вас о **новых важных противопоказаниях, дополнительных мерах предосторожности, а также мерах по предотвращению воздействия препаратов вальпроевой кислоты во время беременности.**

**Вводная информация**

В 2014 году противопоказания и ограничения на применение препаратов вальпроевой кислоты у женщин и девочек были расширены, чтобы свести к минимуму риск возникновения нарушений и пороков развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты. Эксперты по безопасности Европейского медицинского агентства (EMA), Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) в настоящее время рассмотрели влияние этих мер в связи с опасениями, что они не были достаточно эффективными в повышении осведомленности и снижении необоснованного применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора счел эти опасения обоснованными и поэтому внедрил новые меры.

## *Риск неблагоприятных исходов беременности*

Применение препаратов вальпроевой кислоты связано с дозозависимым риском отклонений от нормы в исходе беременности, как при применении в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Имеющиеся данные указывают на то, что при применении препаратов вальпроевой кислоты 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 %, при этом исследования, проведенные у детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, 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)<sup>1,2,3,4,5</sup>.
- Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет, подвергнувшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов<sup>6</sup>.
- Доступные данные показывают, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

(приблизительно трехкратный) и детского аутизма (приблизительно пятикратный) по сравнению с общей изучаемой популяцией<sup>7</sup>.

- Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) выше<sup>8</sup>.

#### **Важная информация по применению препаратов вальпроевой кислоты:**

- Препараты вальпроевой кислоты не следует назначать девочкам, девушкам, женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой.
- У детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, наблюдался высокий риск серьезных нарушений развития (до 30-40% случаев) и риск врожденных пороков (приблизительно в 10% случаев)
- Для категорий детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин добавлены противопоказания:

#### **Применение вальпроевой кислоты противопоказано:**

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения;
- в период беременности при лечении и профилактика биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

Для женщин с детородным потенциалом, которые получают препараты вальпроевой кислоты в настоящее время, необходимо провести повторную оценку назначенной терапии и убедиться, что условия Программы предотвращения беременности (описанные ниже) полностью соблюдены.

### **Ключевые элементы Программы предупреждения беременности:**

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;
- убедиться в том, что у всех пациенток проводится оценка детородного потенциала;
- убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения теста на беременность перед началом и в процессе лечения;
- разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключения на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;

- сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;
- убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности.

Указанная выше информация также применима в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала.

Более подробная информация приводится в Приложении к настоящему письму по следующим темам:

- **применение препаратов вальпроевой кислоты у девочек,**
- **необходимость исключения беременности до начала применения препаратов вальпроевой кислоты,**
- **использование эффективных методов контрацепции,**
- **повторная ежегодная оценка назначенной терапии лечащим врачом,**
- **что делать при лечении препаратами вальпроевой кислоты в случае планирования беременности и в период беременности.**

В настоящее время поданы документы для внесения соответствующих изменений в инструкцию по применению референтного препарата вальпроевой кислоты, чтобы отразить современное понимание имеющихся данных и сделать информацию как можно более ясной и актуальной.

Соответственно, будет обновлена информация о всех лекарственных препаратах, содержащих вальпроевую кислоту.

### **Образовательные материалы для специалистов здравоохранения**

В целях оказания помощи медицинским работникам и пациентам в минимизации рисков внутриутробного воздействия препаратов вальпроевой

кислоты будут доступны образовательные материалы:

- руководство для специалистов здравоохранения, принимающих участие в лечении девочек, девушек и женщин с детородным потенциалом;
- брошюра для пациенток, которая распространяется только через специалистов здравоохранения среди пациенток с детородным потенциалом, применяющих вальпроевую кислоту, при назначении препарата. Брошюра содержит информацию о рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты, и условиях их минимизации. Брошюра для пациенток должна предоставляться всем женщинам с детородным потенциалом, принимающим препарат вальпроевой кислоты.
- карта пациента, которая будет доступна всем пациентам в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

В случае вопросов по применению лекарственных препаратов Санофи Вы можете обратиться в службу медицинской информации Санофи по телефону: +7 495 721 14 00, или заполнив форму на сайте: <http://www.sanofi.ru>.

Все выявленные данные по безопасности, в том числе нежелательные явления и медицинские ошибки, должны быть переданы в Росздравнадзор по электронному адресу [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru). Кроме того, информация может быть сообщена Санофи по телефону +7(495)721 14 00.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411

[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

## Приложение

### Дополнительные сведения о Программе предотвращения беременности

Нижеследующую информацию следует рассматривать вместе с условиями Программы предотвращения беременности, которые были описаны выше.

#### Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;
- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола /их законные представители, при наступлении периода менархе, получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода.

Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются единственным возможным вариантом терапии, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы Предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо регулярно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения.

#### Тест на беременность

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтверждённого работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на



беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности.

### Методы контрацепции

Пациентки женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надёжные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Должны оцениваться индивидуальные особенности в каждом случае во время подбора метода контрацепции, включая пациента в дискуссию, чтобы гарантировать вовлеченность пациентки и приверженность к выбранному методу. Если у пациентки наступила аменоррея, она должна придерживаться всех рекомендаций по вопросам эффективной контрацепции.

### Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсуждать риски, связанные с терапией, при назначении препарата в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

### Планирование беременности

Если пациентка планирует забеременеть, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для

будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Что делать в случае наступления беременности?

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Работник здравоохранения должен убедиться, что:

- пациентки понимают все описанные выше риски;
- пациентки получили рекомендации не прекращать терапию препаратами вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться в лечащему врачу при планировании беременности.

С уважением,

Медицинский директор  
Евразийского региона  
Представительства  
АО «Санофи-авентис групп»



Вячеслав Бурмистров

- 1 Meador K, Reynolds MW, Crean S, *et al.* Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and metaanalysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.
- 2 Meador KJ, Penovich P, Baker GA, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43.
- 3 Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
- 4 Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7
- 5 Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.
- 6 Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.
- 7 Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15.
- 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