



2553852

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

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

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012

Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

www.roszdravnadzor.gov.ru

05.04.2023 № *014 ~ 210/23*

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственных препаратов с
МНН – Вальпроевая кислота

Специалистам системы
здравоохранения

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения специалистов в области здравоохранения письмо АО «Санофи Россия» о новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту.

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



Исх.№ 3275-RA от 16.01.2023

Руководителю Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения

А.В. Самойловой.

Славянская площадь, д.4, стр.1,
Москва, 109074

Тема: Вальпроевая кислота: потенциальный риск для детей отцов, получавших терапию вальпроевой кислотой. Новая информация о риске нарушений нервно-психического развития, включая расстройства аутистического спектра, у детей, отцы которых получали терапию вальпроевой кислотой по сравнению с терапией ламотриджином/леветирацетамом

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Настоящее письмо направлено для информирования вас о новых предупреждениях и разрабатываемых мерах, направленных на повышение осведомленности о более высоком риске развития нарушений нервно-психического развития (ННПР), включая расстройства аутистического спектра, у детей, отцы которых получали терапию вальпроевой кислотой до и во время зачатия по сравнению с ламотриджином/леветирацетамом.

Основные сведения

- **Ретроспективное наблюдательное исследование электронных медицинских карт в трех европейских странах Северной Европы указывает на повышенный риск развития ННПР у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой до и во время зачатия, по сравнению с теми, кто получал лечение ламотриджином или**

sanofi

леветирацетамом.

- **Скорректированный кумулятивный риск развития ННПР варьировал от 5,6 % до 6,3 % в группе применения вальпроата по сравнению с 2,5–3,6 % в группе применения комбинированной терапии ламотриджином/леветирацетамом. Объединенное скорректированное отношение рисков развития ННПР в целом, полученное на основе мета-анализа данных, составляло 1,47 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,10, 1,96).**
- **В связи с ограничениями исследования невозможно определить, какое из исследуемых ННПР (расстройство аутистического спектра, умственная отсталость, нарушение коммуникации, дефицит внимания/гиперактивность, двигательные нарушения) способствует общему повышению риска развития ННПР. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований.**
- **В качестве меры предосторожности врачу, назначающему препарат, следует проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциальном риске и обсудить с пациентом альтернативные варианты лечения. Для мужчин, начинающих или продолжающих лечение вальпроевой кислотой, необходимость эффективной контрацепции следует обсуждать как минимум один раз в год. Врачу, назначающему препарат, следует убедиться, что пациент мужского пола осознает риск и понимает меры предосторожности, связанные с применением вальпроевой кислоты.**
- **В инструкцию по медицинскому применению будут внесены соответствующие изменения**
- **Образовательные материалы: руководство для специалистов здравоохранения будет расширено и будет включать информацию, относящуюся к пациентам мужского пола. Будет создана брошюра для пациентов и ежегодно заполняемая форма информированного согласия о рисках для пациентов мужского пола.**



Общая информация по обсуждаемой проблеме по безопасности

Вальпроат и родственные ему вещества зарегистрированы для лечения эпилепсии и (или) биполярного расстройства в зависимости от страны и держателей регистрационных удостоверений (ДРУ).

После обращения в ЕС в 2018 году в соответствии со статьей 31 директивы 2001/83/ЕС (процедура EMEA/H/A-31/1454) Европейская комиссия одобрила 31 мая 2018 года следующие рекомендации Комитета по оценке рисков в области фармаконадзора (PRAC):

- добавить «риски для плода через (третье поколение и) воздействие на организм отца» в качестве важного потенциального риска в рамках плана мероприятий по фармаконадзору в плане управления рисками;
- провести доклиническое эпигенетическое исследование для изучения потенциального влияния вальпроевой кислоты на эпигеном мужских (и женских) гамет;
- провести 6 пострегистрационных исследований безопасности (PASS), среди которых одно исследование - для оценки связи между воздействием вальпроевой кислоты на отца и риском развития ННПР, включая расстройства аутистического спектра, а также врожденные аномалии у потомства (название исследования — «Пострегистрационное исследование безопасности (PASS) для оценки воздействия вальпроевой кислоты на отца и риска развития нарушений нервно-психического развития, включая расстройства аутистического спектра, а также врожденных аномалий у потомства — ретроспективное популяционное исследование») («Исследование PASS воздействия на родителя»). Данное исследование проведено консорциумом ДРУ, участником которого является компания «Санофи», в качестве обязательного условия для получения регистрационных удостоверений на лекарственные средства, содержащие вальпроевую кислоту.

Результаты исследования PASS, которое является ретроспективным наблюдательным исследованием электронных медицинских карт в трех европейских странах Северной Европы, показали повышенный риск развития ННПР у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой до и во время зачатия, по сравнению с детьми, чьи отцы получали лечение ламотриджином или леветирацетамом, как описано ниже.

- Скорректированный кумулятивный риск развития ННПР варьировал от 5,6 % до 6,3 % в группе применения вальпроата по сравнению с 2,5–3,6 % в группе применения комбинированной терапии ламотриджином/леветирацетамом. Объединенное скорректированное



отношение рисков развития ННПР в целом, полученное на основе мета-анализа наборов данных, составляло 1,47 (95 % ДИ: 1,10, 1,96).

- В связи с ограничениями исследования невозможно определить, какой из исследуемых подтипов ННПР (расстройство аутистического спектра, умственная отсталость, нарушение коммуникации, дефицит внимания/гиперактивность, двигательные нарушения) способствует общему повышению риска развития ННПР.

В качестве меры предосторожности информация о препарате была пересмотрена, чтобы отразить результаты исследования и риск для детей отцов, получавших вальпроевую кислоту до и во время зачатия. Кроме того, рекомендуется не реже одного раза в год обсуждать с пациентами мужского пола, обладающими репродуктивным потенциалом, альтернативные варианты лечения и необходимость эффективной контрацепции.

Будут разработаны пересмотренные или новые образовательные материалы с целью информирования медицинских работников и пациентов о предупреждениях, а также для предоставления руководства по применению в у мужчин с репродуктивной функцией:

- в руководство для специалистов здравоохранения будет включена информация о пациентах мужского пола. Документ будет содержать подробную информацию о результатах исследования и клинических рекомендациях и должен быть внимательно прочитан.
- будет создана брошюра для пациентов мужского пола. Всем пациентам мужского пола с сохраненной репродуктивной функцией, применяющим вальпроевую кислоту, следует предоставлять копию данного руководства для пациентов.
- будет создана заполняемая форма информированного согласия о рисках для пациентов мужского пола. Эту форму для пациентов мужского пола следует использовать в начале лечения вальпроевой кислотой и во время каждого ежегодного визита к врачу.

Обращение для предоставления информации

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных препаратов в пострегистрационном периоде, с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска препаратов.

sanofi

Напоминаем, что специалистам здравоохранения следует сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

автоматизированная информационная система «Фармаконадзор»:

http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.

Связь с компанией

Если у вас возникнут какие-либо вопросы или вам потребуется дополнительная информация, Вы можете обратиться в компанию:

АО «Санофи Россия», Россия.

адрес: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

электронная почта: Communication.Russia@sanofi.com

сайт: <https://www.sanofi.ru>

Менеджер по регистрации



Дерюшева В.А.