

Информационное письмо для специалистов здравоохранения

Вальпроат: Новые ограничения по применению; внедрение программы по предупреждению беременности.

Информационное письмо для специалистов здравоохранения

<Дата утверждения в НЦЭЛС>

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Настоящее письмо согласовано с Европейским Агентством по лекарственным средствам (ЕАЛС) и Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий для информирования вас **о новых важных противопоказаниях, усилении предосторожностей и мерах по предупреждению применения вальпроата в период беременности.**

Заключение

- **Вальпроат не следует принимать девочкам и женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимы.**
- **Дети, подверженные воздействию вальпроата внутриутробно имеют высокий риск серьезных нарушений развития (до 30-40% случаев) и врожденных пороков развития (примерно в 10% случаев).**
- **Новые противопоказания применяются в отношении беременных женщин и женщин с детородным потенциалом:**
 - **При эпилепсии**
 - **вальпроат противопоказан в период беременности, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения**
 - **вальпроат противопоказан женщинам с детородным потенциалом, если условия программы предупреждения беременности (описанные ниже) не выполняются**
 - **При биполярном расстройстве**
 - **вальпроат противопоказан в период беременности**
 - **вальпроат противопоказан женщинам с детородным потенциалом, если не выполняются условия программы предупреждения беременности (описанные ниже).**
- **У женщин с детородным потенциалом, которым в настоящее время назначен вальпроат, возможно потребуются пересмотреть лечение, чтобы решить, выполняются ли условия программы предупреждения беременности (описанные ниже).**

Ключевые элементы программы предупреждения беременности:

Назначающее лицо обязано убедиться, что:

- В каждом случае должны быть оценены все индивидуальные обстоятельства, включая участие пациентки в обсуждении плана лечения, чтобы гарантировать вовлеченность пациентки в обсуждении вариантов лечения, а также понимание пациенткой рисков и мер, необходимых для минимизации этих рисков.
- вероятность наступления беременности оценивается у всех пациенток.
- пациентка понимает и признает риски врожденных пороков и нарушений в неврологическом развитии, включая степень этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно.
- пациентка понимает необходимость прохождения теста на беременность до начала лечения и во время лечения, в случае необходимости.
- пациентка консультируется по поводу контрацепции, и что пациентка способна соблюдать необходимость применения эффективных методов контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом.
- пациентка понимает необходимость регулярного (как минимум ежегодного) пересмотра лечения специалистом, имеющим опыт в ведении эпилепсии или биполярных расстройств.
- пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом, как только она решила запланировать беременность, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативное лечение до зачатия, и до того, как контрацепция будет прекращена.
- пациентка понимает необходимость срочного обращения к врачу в случае наступления беременности.
- пациентка получила руководство для пациента.
- пациентка подтвердила, что поняла опасности и необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроата (ежегодная форма ознакомления с рисками).

Эти условия также касаются женщин, которые не являются сексуально активными, за исключением случаев, когда назначающее лицо считает, что имеются веские причины указать, что нет риска беременности.

Более подробные инструкции, касающиеся следующих тем, приводятся в Приложении к настоящему письму:

- применение вальпроата у девочек,
- необходимость исключения беременности перед началом приема вальпроата,
- использование эффективного метода контрацепции,
- ежегодный пересмотр лечения специалистом
- использование ежегодной формы ознакомления с рисками (в начале лечения и во время пересмотра лечения, как минимум, раз в год),
- что делать в ходе лечения вальпроатом при планировании беременности и во время беременности

Информация по всем продуктам, содержащим вальпроат, будет соответствующим образом обновляться.

Образовательные материалы

Во избежание применения вальпроата в период беременности в помощь специалистам здравоохранения для информирования их и пациентов/опекунов о рисках вальпроата и условиях применения будут доступны следующие материалы: карта пациента, руководство для пациента, ежегодная форма ознакомления с рисками и руководство для назначающих лекарство лиц, вовлеченных в лечение женщин с детородным потенциалом, принимающих вальпроат.

Руководство для пациента и карту пациента необходимо предоставить всем женщинам с детородным потенциалом, применяющим вальпроат. Ежегодная форма ознакомления с рисками должна использоваться специалистами в момент начала лечения и при каждом ежегодном пересмотре специалистом лечения вальпроатом.

Справочная информация

В 2014 году были усилены предупредительные и ограничительные меры по использованию препаратов с вальпроатом для женщин и девочек, чтобы свести к минимуму риски развития пороков и проблем в развитии у детей, подверженных воздействию вальпроата внутриутробно. Эксперты по безопасности ЕАЛС, Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) пересмотрели влияние этих мер, исходя из опасений, что данные меры недостаточно эффективны для повышения осведомленности и сокращения применения вальпроата в период беременности. PRAC счел эти опасения обоснованными и поэтому внедрил новые меры.

Риск патологических исходов беременности

С вальпроатом связан дозозависимый риск патологических исходов беременности, независимо от того, принимается ли он отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами. Данные показывают, что когда вальпроат принимается при эпилепсии с другими лекарственными средствами, риск развития аномальных исходов беременности выше, чем при применении вальпроата в монотерапии.

- Риск возникновения врожденных пороков развития составляет около 10%, тогда как в исследованиях у детей дошкольного возраста, подверженных воздействию вальпроата внутриутробно показывают, что до 30-40% имеют задержки в раннем развитии, такие как навыки речи и ходьбы, и у них низкие интеллектуальные способности, слабые речевые навыки и проблемы с памятью.^{1,2,3,4,5}
- Коэффициент интеллекта (IQ), рассчитанный в исследовании у 6-летних детей с внутриутробным воздействием вальпроата в анамнезе, был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических препаратов.⁶
- Имеющиеся данные показывают, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроата, подвержены повышенному риску развития расстройств аутистического спектра (примерно в три раза) и детского аутизма (примерно в пять раз) по сравнению с общей популяцией в исследовании.⁷
- Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно, риск развития симптомов синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) может быть более вероятным.⁸

Предписание к отчётности

Любые подозрительные нежелательные явления должны быть сообщены в отдел мониторинга безопасности лекарств Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна. Контактные данные: пр. Комитаса 49/4, Ереван 0051, Армения; Прямой звонок +374 10 234732 + 123, + 374 10 232091 + 123 Горячая линия + 374 10 200505, + 374 96220505 vigilance@pharm.am

Этот лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.

Контактный пункт компании

Компания Санофи. адрес: Ереван, 0070, ул. Ерванда Кочара 17/3; Тел: (+37496) 990051 (круглосуточно)
Контактное лицо: Василий Степанян; Тел. (+37491) 402717, Эл.адрес: vasili.stepanyan2@sanofi.com

Приложение

Дополнительная информация о программе предупреждения беременности

Следующая информация должна быть прочтена в соответствии с условиями программы предупреждения беременности, которые описаны в вышеприведенном письме.

Девочки

- Вальпроат не следует назначать девочкам или женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда нет более подходящего альтернативного лечения.
- Назначающие лица должны удостовериться, что родители/ опекуны девочек понимают необходимость обращения к специалисту, как только у девочки, принимающей вальпроат наступает менархе (первая менструация).
- Назначающее лицо должно удостовериться, что родители/ опекуны девочек, у которых наступила первая менструация, получили исчерпывающую информацию о рисках развития врожденных пороков и нарушений неврологического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата *внутриутробно*.
- Пациенткам, у которых наступила первая менструация, назначающий специалист должен ежегодно проводить переоценку необходимости терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Если вальпроат является единственным подходящим лечением, необходимо обсудить возможность применения эффективных методов контрацепции и всех других условий программы предупреждения беременности. Специалисту следует приложить усилия по переводу девочек на другое альтернативное лечение, прежде чем они достигнут периода полового созревания.

Тест на беременность

До начала лечения вальпроатом беременность должна быть исключена. Лечение вальпроатом не должно инициироваться у женщин с детородным потенциалом без отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность по плазме крови), подтвержденного поставщиком медицинской услуги, чтобы исключить непреднамеренное использование при беременности.

Контрацепция

Женщины с детородным потенциалом, которым назначают вальпроат, должны использовать эффективные средства контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом. Этим пациентам должна быть предоставлена исчерпывающая информация о предупреждении беременности, и их следует направлять для консультирования по вопросам контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Следует использовать, по меньшей мере, один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимый от пациента тип, такой как внутриматочное средство или имплантат) или две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные особенности должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции с участием пациента в ходе обсуждения, чтобы гарантировать ее вовлеченность и соблюдение выбранных мер. Даже если у нее аменорея, она должна следовать всем советам согласно выбранному методу эффективной контрацепции.

Ежегодный пересмотр лечения специалистом

Специалист должен по крайней мере ежегодно делать пересмотр, является ли вальпроат наиболее подходящим лечением для пациента. Специалист должен обсудить ежегодную форму ознакомления с рисками, в начале и

при каждом ежегодном пересмотре и убедиться, что пациент понял содержание формы.

Планирование беременности

При показании «эпилепсия», если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт ведения эпилепсии, должен провести переоценку терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения контрацепции. Если переход невозможен, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков вальпроата для плода, чтобы оказать содействие в принятии ею решения в отношении планирования семьи.

При показании «биполярное расстройство», если женщина планирует беременность, следует обратиться к специалисту, имеющему опыт ведения биполярного расстройства для консультации. Лечение вальпроатом следует прекратить, и если необходимо перейти на альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции.

В случае беременности

Вальпроат в качестве терапии при биполярном расстройстве противопоказан в период беременности. Вальпроат в качестве терапии при эпилепсии противопоказан в период беременности, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения.

Если у женщины, применяющей вальпроат наступает беременность, ей необходимо немедленно обратиться к лечащему врачу для пересмотра лечения вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты. Во время беременности тонико-клонические судороги матери и эпилептический статус с гипоксией могут нести определенный риск смерти для матери и будущего ребенка.

Если, несмотря на известные риски применения вальпроата во время беременности и после тщательного рассмотрения альтернативного лечения, в исключительных случаях, беременная женщина должна будет получить вальпроат при эпилепсии, рекомендуется:

- Назначать самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу вальпроата на несколько небольших доз, которые нужно будет принимать в течение дня. Применение лекарственной формы пролонгированного высвобождения может быть предпочтительнее других лекарственных форм, во избежание высоких пиковых плазменных концентраций.

Всех пациентов, принимающих вальпроат во время беременности и их партнеров следует направлять к специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и консультирования в отношении беременности под воздействием лечения вальпроатом. Необходимо провести специализированный пренатальный мониторинг для выявления возникновения возможных дефектов нервной трубки или других мальформаций. Назначение добавок фолатов до беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки, которые могут возникать при любой беременности. Однако имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что фолаты предотвращают развитие врожденных пороков или мальформаций, возникших под воздействием вальпроата.

¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

² Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643–647.

⁴ Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360(16):1597–1605.

⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia and Behaviour* 2008

(13):229–236.

⁶ Meador KJ, et al. 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 et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696–1703.

⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.