

Новая информация из раздела безопасности использования лекарственного препарата

05.03.2024

Лекарственные препараты, содержащие вальпроаты: меры предосторожности в отношении потенциального риска нарушений нервно-психического развития у детей, отцы которых получали вальпроаты в течение 3 месяцев до зачатия.

В январе 2024 года *CMDh* (Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) одобрила меры предосторожности, рекомендованные Комитетом по оценке рисков Европейского агентства по лекарственным средствам (*PRAC EMA*), для пациентов мужского пола, получающих терапию лекарственными препаратами, содержащими вальпроаты. Данная мера направлена на потенциально повышенный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших вальпроаты в течение 3 месяцев до зачатия.

Краткое содержание

Результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в трех странах Северной Европы, предполагают повышенный риск развития нарушений нервно-психического развития (ННПР) у детей (в возрасте от 0 до 11 лет), у которых отцы получали монотерапию вальпроатами в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, отцы которых получали монотерапию ламотриджином или левитирацетамом. В связи с ограничениями исследования этот риск возможен, но не подтвержден.

Новые меры предосторожности при применении вальпроатов у пациентов мужского пола

- ✓ Лечение пациентов мужского пола лекарственными препаратами, содержащими вальпроаты, следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющим опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств.
- ✓ Специалисты, назначающие данные препараты, должны информировать пациентов мужского пола о потенциальных рисках и необходимости применения эффективных методов контрацепции, в том числе для его партнерши, при применении вальпроатов и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

- ✓ Лечение вальпроатами пациентов мужского пола необходимо регулярно пересматривать, чтобы оценить, остается ли терапия вальпроатами наиболее подходящим лечением в данной группе пациентов.
- ✓ Для пациентов мужского пола, планирующих рождение ребенка, следует рассмотреть подходящие альтернативные варианты лечения и обсудить их с пациентом. Индивидуальные обстоятельства следует оценивать для каждого пациента. Рекомендуется при необходимости обратиться за консультацией специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств.
- ✓ Пациентам мужского пола следует рекомендовать не сдавать сперму во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения лечения.
- ✓ Пациентам мужского пола будет предоставлена брошюра для пациента.

Справочная информация в отношении проблем по безопасности

PRAC EMA оценил результаты исследования (*EUPAS34201*), проведенного фармацевтическими компаниями, производителями лекарственных препаратов, содержащих вальпроаты, как обязательство после предыдущего общеевропейского обзора данных применения вальпроатов во время беременности. Основная цель исследования состояла в том, чтобы изучить риск развития ННПР у детей, отцы которых получали монотерапию вальпроатами, по сравнению с монотерапией ламотриджином или леветирацетамом, в течение 3 месяцев до зачатия. Ретроспективное наблюдательное исследование было проведено с использованием данных из нескольких баз данных реестров Дании, Швеции и Норвегии. Первичной конечной точкой, представляющей интерес, были ННПР (комбинированная конечная точка включала расстройства аутистического спектра, умственную отсталость, коммуникативные расстройства, синдромы дефицита внимания/гиперактивности, двигательные расстройства) у детей в возрасте до 11 лет. Среднее время наблюдения за детьми в группе вальпроатов колебалось от 5,0 до 9,2 года по сравнению с 4,8 и 6,6 годами у детей в группе ламотриджина или леветирацетама.

- Данные метаанализа, полученные из трех стран, позволили определить совокупное скорректированное отношение риска (ОР) 1,50 (95% ДИ: 1,09–2,07) ННПР у детей, отцы которых получали монотерапию вальпроатами в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с группой пациентов, получавших монотерапию ламотриджином/леветирацетамом.

- Скорректированный кумулятивный риск ННПР колебался от 4,0% до 5,6% в группе монотерапии вальпроатами, по сравнению с 2,3% до 3,2% в группе пациентов, получавших монотерапию ламотриджином/леветирацетамом.

Исследование не было достаточно масштабным, чтобы изучить взаимосвязь с конкретными ННПР. Из-за ограниченности данных исследования, таких как различие в показаниях к применению и продолжительности приема вальпроатов между группами сравнения, предполагается, что для детей, чьи отцы принимали вальпроаты в течение 3 месяцев до зачатия, существует потенциальный риск развития ННПР, хотя причинно-следственная связь между применением вальпроатов мужчинами и развитием ННПР у их детей не была подтверждена.

В исследовании не оценивался риск ННПР у детей, рожденных от мужчин, прекративших лечение вальпроатами более чем за 3 месяца до зачатия (т. е. допускающих новый сперматогенез без воздействия вальпроатов).

После воздействия на пациентов мужского пола в течение 3 месяцев до зачатия, наблюдаемый потенциальный риск ННПР имеет меньшую величину, чем известный риск ННПР после внутриутробного воздействия вальпроатов на пациентов женского пола в период беременности. По результатам пострегистрационных исследований исходов приема в период беременности лекарственных препаратов, содержащих вальпроаты, у детей дошкольного возраста, был достоверно установлен риск возникновения признаков задержки раннего развития, такие как задержка речевого и двигательного развития, снижение интеллектуальных способностей, слабые языковые навыки и проблемы с памятью - до 30-40% детей, чьи матери получали вальпроаты во время беременности.

На основании имеющихся данных держателям регистрационных удостоверений в течение 3 месяцев требуется разработать и одобрить непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения о рисках применения вальпроатов у мужчин и меры их минимизации. А также держателям регистрационных удостоверений в течение 6 месяцев следует обновить общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш, чтобы информировать медицинских работников и пациентов о потенциальном риске ННПР у детей, отцы которых получают терапию вальпроатов, а также предоставлены рекомендации по применению данных препаратов у пациентов мужского пола. Кроме того, необходимо обновить дополнительные материалы в рамках программы по предотвращению беременности для лекарственных препаратов, содержащих вальпроаты. К ним относятся:

- обновленное руководство для специалистов системы здравоохранения с дополнительным разделом о применении вальпроатов у пациентов мужского пола;

- новая брошюра для пациентов мужского пола, которая будет предоставляться пациентам, принимающим вальпроаты;

- новая Карта пациента для мужчин;

- ежегодно заполняемая форма для ознакомления с рисками для пациентов мужского пола.

Сообщение о нежелательных реакциях

Специалистам системы здравоохранения следует сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях у пациентов через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь, 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а,

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Литература:

- 1. Direct healthcare professional communication (DHPC) : Valproate-containing medicines - new measures regarding the potential risk of neurodevelopmental disorders in children of fathers treated with valproate in the 3 months prior to conception 19/02/2024*
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/valproate>
- 2. CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - EMEA/H/N/PSR/J/0043*
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-emea-h-n-psr-j-0043>
- 3. EMA 26 January 2024 Precautionary measures to address potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines/*
<https://www.ema.europa.eu/en/news/precautionary-measures-address-potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines>

Информацию подготовила главный специалист РКФЛ УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Кучко А.М

