

Червень 2022

**Інформаційний лист-звернення до фахівців системи  
охорони здоров'я щодо лікарського засобу**

**ВІНТЕЛ®**, сироп, 200 мг/5 мл  
(вальпроат)

**ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАХОДИ ЩОДО ЗАПОБІГАННЯ ВПЛИВУ  
ВАЛЬПРОАТУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ  
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ВІНТЕЛ®**

**Шановний спеціалісте системи охорони здоров'я!**

Компанія ГЛЕДФАРМ ЛТД, Україна, власник реєстраційного посвідчення лікарського засобу ВІНТЕЛ® (вальпроат) відповідно до рекомендацій Європейського медичного агентства (ЕМА) та за погодженням Державного експертного центру МОЗ України хотіла би нагадати Вам про застереження та заходи щодо запобігання впливу вальпроату під час вагітності.

**Коротка інформація**

- *Вальпроат не слід застосовувати дівчатам та жінкам репродуктивного віку, окрім випадків, якщо альтернативні методи лікування неефективні або не переносяться пацієнткою.*
- *Вальпроат протипоказаний під час вагітності окрім випадків, коли відсутнє відповідне альтернативне лікування.*
- *Вальпроат протипоказаний для жінок репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (описаної нижче).*
- *У дітей, які під час внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, відмічають високий ризик виникнення серйозних порушень розвитку (в 30–40 % випадків) і вроджених вад розвитку (приблизно в 10 % випадків).*
- *Для жінок репродуктивного віку, які отримують терапію вальпроатом, може знадобитися повторна оцінка лікування, щоб перевірити дотримання умов Програми запобігання вагітності (описаної нижче).*

## Основні елементи Програми запобігання вагітності

Лікар, який призначає цей лікарський засіб, повинен пересвідчитись, що:

- ✓ У кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні особливості пацієнтки, шляхом залучення її до обговорення, щоб забезпечити її активну участь у виборі варіантів лікування і сприяти розумінню ризиків та заходів для їх мінімізації.
- ✓ Репродуктивний потенціал оцінено у всіх пацієнток.
- ✓ Пацієнтка зрозуміла і визнала ризики виникнення вроджених вад розвитку і порушень розвитку центральної нервової системи, включаючи значимість цих ризиків для дітей, які піддавались впливу вальпроату під час внутрішньоутробного періоду.
- ✓ Пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність до початку лікування і, при необхідності, повторно під час лікування.
- ✓ Пацієнтці надано рекомендації щодо контрацепції і їй відомо про необхідність безперервного використання ефективних методів контрацепції протягом усього періоду лікування вальпроатом.
- ✓ Пацієнтка розуміє необхідність регулярного (не менш як один раз на рік) огляду лікарем, який має досвід лікування епілепсії.
- ✓ Пацієнтка розуміє необхідність консультації з лікарем, як тільки вона починає планувати вагітність, щоб вчасно обговорити та перейти на альтернативне лікування до зачаття, а також до припинення контрацепції.
- ✓ Пацієнтка усвідомлює необхідність терміново звернутися до лікаря у разі вагітності.
- ✓ Пацієнтка отримала інформаційний *Посібник для пацієнтки*.
- ✓ Пацієнтка визнала, що вона усвідомила ризики і необхідні запобіжні заходи при застосуванні вальпроату та підписала *Щорічну форму інформування про ризики*

Наведені умови також стосуються сексуально неактивних жінок, якщо тільки лікар не припускає існування переконливих причин, що свідчать про відсутність ризику вагітності.

Більш детальні інструкції, пов'язані з наведеними нижче темами, представлені в Додатку до цього листа:

- застосування вальпроату дітям жіночої статі;
- необхідність виключення можливості вагітності до початку застосування вальпроату;
- використання ефективних методів контрацепції;
- щорічний перегляд лікування лікарем;
- використання *Щорічної форми інформування про ризики* (на початку лікування і під час перегляду лікування, принаймні щорічно);

- дії у випадку планування вагітності та протягом періоду вагітності під час лікування вальпроатом;
- конкретні дії, які повинен вжити фармацевтичний працівник, наприклад забезпечити *Карткою пацієнтки*.

### Навчальні матеріали

Щоб допомогти лікарям і пацієнтам уникнути впливу вальпроату під час вагітності, створено навчальні матеріали про ризики терапії вальпроатом та спосіб застосування лікарського засобу, а саме:

- *Картка пацієнтки*
- *Посібник для пацієнтки*
- *Посібник для медичних працівників*
- *Щорічна форма інформування про ризики*

### Загальні положення

В 2014 році було посилено заходи інформування жінок та дівчат для попередження та обмеження застосування лікарських засобів, що містять вальпроат, з метою мінімізації ризику виникнення вад розвитку та порушень розвитку у дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату. Експерти з безпеки ЕМА та Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) переглянули ці заходи через занепокоєння з приводу їх недостатньої ефективності, а також для підвищення обізнаності та зменшення обсягу використання вальпроату під час вагітності. PRAC визнав ці занепокоєння обґрунтованими і тому вводить нові заходи.

#### *Ризик патологічних наслідків вагітності*

Вальпроат асоційований із дозозалежним ризиком виникнення патологічних наслідків вагітності, незалежно від того, чи приймається він в якості монотерапії чи в комбінації з іншими лікарськими засобами. Наявні дані свідчать про те, що політерапія протиепілептичними лікарськими засобами, до яких входить вальпроат, асоціюється з підвищенням ризику вроджених вад розвитку порівняно з монотерапією вальпроатом, а саме:

- Ризик розвитку вроджених вад у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу, становить приблизно 10 %. Дослідження за участі дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались випадки затримки розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички та порушення пам'яті.
- Коефіцієнт розумових здібностей (IQ), що визначався у дітей віком 6 років, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів.

**Звернення до фахівців системи охорони здоров'я  
щодо лікарського засобу ВІНТЕЛ®**

- Наявні дані свідчать, що діти, які піддаються внутрішньоутробному впливу вальпроату, мають підвищений ризик розладів спектру аутизму (приблизно в три рази) та дитячого аутизму (приблизно в п'ять разів) у порівнянні з загальною досліджуваною популяцією.
- Обмежені дані дозволяють вважати, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, з більшою імовірністю можуть розвинути симптоми синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ).

**Повідомлення про побічні реакції**

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь / ризик для цього лікарського засобу.

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року №898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за №1649/29779 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року №996), слід повідомляти про всі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Також прохання повідомляти про будь-які побічні реакції при застосуванні лікарського засобу **ВІНТЕЛ®**, сироп, 200 мг/5 мл заявнику – ТОВ «Гледфарм ЛТД».

**Контактна інформація**

*Адреса:* вул. Алма-Атинська, 58, м. Київ, Україна, 02092.

*Web:* <https://kusum.ua/>

*Тел.:* +38 (044) 495 82 88.

*Факс:* +38 (044) 495 82 87.

З повагою  
Уповноважена особа, відповідальна  
за фармаконагляд



Призимирська Т.В.

Додаток.

## ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ПРОГРАМИ ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

З наступною інформацією необхідно ознайомитись разом з умовами Програми запобігання вагітності, які описані у листі, наведеному вище.

### Діти жіночої статі

- Вальпроат не рекомендовано призначати дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, якщо відсутнє відповідне альтернативне лікування.
- Лікарі, які призначають цей лікарський засіб, мають переконатись, що батьки/особи, які несуть відповідальність за дитину жіночої статі, розуміють необхідність звернутися до лікаря-спеціаліста після того, коли у дитини, яка приймає вальпроат, розпочинається менструація.
- Лікар має впевнитися, що батьки/ особи, які несуть відповідальність за дитину жіночої статі, у якої почалась менструація, отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку центральної нервової системи, включаючи значимість цих ризиків для дітей, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроатом.
- Лікар має щорічно виконувати переоцінку необхідності терапії вальпроатом та розглядати альтернативні варіанти лікування перед призначенням лікарського засобу для пацієнок, в яких почалась менструація. Якщо єдиним прийнятним засобом лікування є вальпроат, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та інших умов Програми запобігання вагітності. Лікар має вжити всіх заходів, щоб перевести дитину жіночої статі на альтернативний метод лікування до досягнення нею дорослого віку.

### Тест на вагітність

Вагітність необхідно виключити перед початком лікування вальпроатом. Щоб виключити непередбачене застосування лікарського засобу під час вагітності, лікування вальпроатом жінок репродуктивного віку не рекомендовано розпочинати за відсутності негативного результату тесту на вагітність (плазмовий тест на вагітність), підтверженого лікарем.

### Контрацепція

Жінки репродуктивного віку, яким призначено вальпроат, мають використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом всього періоду лікування. Цим пацієнткам необхідно надати вичерпну інформацію щодо запобігання вагітності та направити їх на консультацією з питань контрацепції до лікаря, якщо вони наразі не використовують ефективні методи контрацепції. Необхідно використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, наприклад внутрішньоматковий засіб або імплант) або два взаємодоповнюючі

методи контрацепції, включаючи бар'єрний метод. При виборі методу контрацепції у кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні обставини, із залученням пацієнтки в обговорення, щоб забезпечити її активну участь та дотримання вибраних запобіжних заходів. Навіть якщо у пацієнтки виявлено аменорею, вона має дотримуватись усіх порад щодо ефективної контрацепції.

### Щорічні перегляди терапії лікарем

Лікар повинен щонайменше один раз на рік здійснювати перевірку, чи терапія вальпроатом є найбільш прийнятним лікуванням для пацієнтки. Лікар повинен обговорити з пацієнткою *Щорічну форму інформування про ризики* на момент початку лікування і під час кожного щорічного перегляду та впевнитись, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію.

### Планування вагітності

Якщо жінка планує вагітність, лікар-спеціаліст, що має досвід лікування епілепсії, повинен здійснити переоцінку лікування вальпроатом та розглянути альтернативні методи лікування. Лікар повинен вжити всіх заходів, щоб перевести пацієнтку на відповідне альтернативне лікування до припинення використання контрацепції та до зачаття. Якщо перехід неможливий, жінка повинна отримати додаткову інформацію щодо можливих ризиків від застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб підтримати її інформоване рішення щодо планування сім'ї.

### При вагітності

- ✓ Вальпроат, як лікарський засіб для лікування епілепсії, протипоказаний під час вагітності, окрім випадків, коли відсутнє відповідне альтернативне лікування.
- ✓ Якщо жінка, яка застосовує вальпроат, завагітніє, вона повинна негайно звернутися до лікаря, щоб провести повторну оцінку лікування вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. Вірогідні тоніко-клонічні напади та епілептичний напад з гіпоксією під час вагітності можуть зумовити ризик смерті для матері і ненародженої дитини.
- ✓ Якщо, незважаючи на відомі ризики від застосування вальпроату під час вагітності та після ретельного розгляду альтернативного лікування, у виняткових випадках, вагітна жінка все ж повинна отримувати вальпроат для лікування епілепсії, рекомендовано:
  - Використовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька невеликих доз, які слід приймати протягом доби. Можна надавати перевагу формам випуску препарату пролонгованої дії, щоб уникнути високих пікових концентрацій препарату в плазмі.

Усім пацієнткам, які зазнали впливу вальпроату під час вагітності та їх партнерам слід звернутися до лікаря-спеціаліста з тератології для оцінки та консультування стосовно впливу під час вагітності. Повинен проводитись спеціалізований пренатальний моніторинг для виявлення можливих випадків дефектів нервової трубки або інших вад

розвитку. Додаткове застосування фолатів до початку вагітності може зменшити ризик дефектів нервової трубки, які можуть виникнути під час усіх вагітностей. Проте наявні докази не свідчать про те, що це не запобігає вродженим вадам розвитку або затримці розвитку через вплив вальпроату.

Фармацевтичні працівники повинні:

- ✓ Забезпечити, щоб при кожному відпуску вальпроату надавалась *Картка пацієнтки* і впевнитись, що пацієнтки розуміють її зміст.
- ✓ Забезпечити, щоб надавались додаткові повідомлення щодо безпеки застосування, включаючи необхідність використання ефективних методів контрацепції.
- ✓ Рекомендувати пацієнткам не припиняти лікування вальпроатом та негайно звернутися до спеціаліста у випадку планової або підозрюваної вагітності.
- ✓ Забезпечити, щоб відпуск вальпроату здійснювався в оригінальній упаковці із попередженням на зовнішній частині упаковки. У країнах, де вальпроат може відпускатись пацієнці без упаковки, забезпечити уникнення такого відпуску. У ситуаціях, коли цього уникнути неможливо, необхідно завжди надавати копію інструкції для медичного застосування, Картки пацієнтки та упаковки (за наявності).

**Перелік літературних джерел**

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. *Epilepsy 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.