



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

30.04.2026 № 02И-398/26

На № _____ от _____

Об информационных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Вальпроевая кислота

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств информационные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные АО «Р-Фарм» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Вальпроевая кислота (МНН – Вальпроевая кислота), таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, 500 мг.

Приложения: 1. Руководство для врачей по применению препаратов вальпроевой кислоты на 12 л. в 1 экз.
2. Брошюра для пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты, на 8 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко



2640088

Субъекты обращения
лекарственных средств



РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ*
(Вальпроевая кислота, таблетки пролонгированного действия,
покрытые пленочной оболочкой, 300 и 500 мг)

Данное руководство для врачей (далее – Руководство) содержит важную информацию по безопасности применения лекарственного препарата Вальпроевая кислота у пациентов женского/мужского пола с репродуктивным потенциалом и беременных женщин и является частью мер по минимизации рисков в соответствии с программой предотвращения беременности.

Внимательно прочитайте данное Руководство и ознакомьтесь с актуальной общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) Вальпроевая кислота перед назначением препарата пациентам с репродуктивным потенциалом и беременным женщинам.

* **Препараты вальпроевой кислоты** — это обобщающий термин для препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, вальпроат семинария, вальпроат магния и вальпромид.



СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	2
ВВЕДЕНИЕ	3
Важные риски применения препаратов вальпроевой кислоты	5
1. Риски применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности.....	5
1.1. Врожденные пороки развития	5
1.2. Нарушения нервно-психического развития	6
2. Риски для детей, отцы которых получали лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия	6
Роль врачей-специалистов и условия, которые необходимо соблюдать при лечении пациентов препаратами вальпроевой кислоты	7
1. Лечение пациенток с репродуктивным потенциалом	7
1.1. Рекомендации для профильных врачей-специалистов (врачей-неврологов, врачей-психиатров).....	7
1.2. Рекомендации для врачей общей практики, врачей-терапевтов/педиатров, которые ведут пациентку, принимающую препарат вальпроевой кислоты	8
1.3. Рекомендации для врача акушера-гинеколога, который ведет пациентку, принимающую препарат вальпроевой кислоты	9
2. Лечение пациентов с репродуктивным потенциалом	10
Сообщение о нежелательных реакциях.....	11
Литературные источники.....	12



ВВЕДЕНИЕ

Лекарственный препарат (ЛП) Вальпроевая кислота показан к применению у детей в возрасте 6 лет и старше и у взрослых пациентов для лечения генерализованных (клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических) и парциальных (с вторичной генерализацией или без нее) эпилептических приступов, синдрома Леннокса-Гасто в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами, а также для лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Подробную информацию о дозах, способе применения, длительности применения, прекращении применения препарата, действиях в случае пропуска дозы см. в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП.

Вальпроевая кислота обладает **высоким тератогенным эффектом**. Применение препаратов вальпроевой кислоты во время беременности приводит у ребенка к высокому риску:

- врожденных пороков развития;
- нарушений нервно-психического развития.

Также существует потенциальный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение препаратами вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.

Для минимизации рисков воздействия ЛП Вальпроевая кислота на плод в период беременности разработана **Программа по предотвращению беременности**, целью которой является минимизация назначения препарата в период беременности, исключение случаев наступления беременности на протяжении курса лечения пациентов и определенного промежутка времени (3 месяца) после прекращения терапии у мужчин (см. также ОХЛП).

Применение вальпроевой кислоты **противопоказано**:

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

Образовательные инструменты, являющиеся частью Программы предотвращения беременности при лечении ЛП Вальпроевая кислота, разработаны как для врачей, так и для пациентов и **включают**:

- данное руководство для врачей;
- брошюру для пациентов;
- карту пациента (включена в текст листка-вкладыша).

Цель данного Руководства – представить врачам информацию о риске тератогенного действия и нарушений нервно-психического развития, связанном с применением вальпроевой кислоты во время беременности, а также с применением препарата пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом в течение 3 месяцев до зачатия, и необходимых мерах для минимизации указанных рисков.



К врачам-специалистам, для которых разработано данное руководство, **относятся:**

- профильные врачи-специалисты, назначающие лечение препаратом вальпроевой кислоты (врач-невролог, врач-психиатр);
- врачи-специалисты, участвующие в лечении пациенток/пациентов с эпилепсией/биполярным расстройством (врач общей практики, врач-терапевт, врач-педиатр);
- врачи акушеры-гинекологи, участвующие в планировании/ведении беременности.

Используйте данный буклет вместе с брошюрой для пациента.

Предоставьте копии брошюры для пациента всем пациентам с репродуктивным потенциалом (в т.ч. беременным женщинам), получающим ЛП Вальпроевая кислота, или их законным представителям.



ВАЖНЫЕ РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

1. Риски применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности

Применение препаратов вальпроевой кислоты во время беременности вредно для будущего ребенка. У детей, подвергшихся воздействию препаратов вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде, имеется высокий риск:

- врожденных пороков развития;
- нарушений нервно-психического развития.

Риск является дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риск отсутствует, не может быть установлена.

Характер рисков для детей, подвергающихся воздействию вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде, не зависит от показания к применению препарата.

Монотерапия и комбинированная терапия препаратом вальпроевой кислоты, в том числе с применением других противосудорожных средств, часто приводит к патологическому исходу беременности.

1.1. Врожденные пороки развития

Данные мета-анализа (в том числе реестры и групповые исследования) показали, что частота врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали препараты вальпроевой кислоты в качестве монотерапии во время беременности составляет 10,73 % (95 % ДИ: 8,16–13,29) [3]. Это в 4–5 раз выше, чем в общей популяции в целом, для которой риск составляет приблизительно 2–3 %.

Наиболее частые пороки развития включали:

- дефекты нервной трубки;
- дисморфизм лица;
- расщелина губы и неба;
- краниостеноз;
- пороки развития сердца, почек, урогенитальной системы;
- дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию лучевой кости);
- множественные аномалии, затрагивающие различные системы организма.

Воздействие вальпроевой кислоты внутриутробно также может привести к:

- одностороннему или двустороннему нарушению слуха или глухоте, которые могут быть необратимыми [4];
- порокам развития глаз (включая колобому, микрофтальм), которые могут сочетаться с другими врожденными пороками развития и могут повлиять на зрение.

Имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что дополнительный прием фолиевой кислоты предотвращает врожденные пороки развития, вызванные воздействием препаратов вальпроевой кислоты [5].



1.2 Нарушения нервно-психического развития

Воздействие препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде может оказывать неблагоприятное воздействие на нервно-психическое развитие детей.

Точный гестационный период повышенного риска неизвестен, вероятность риска не может быть исключена на протяжении всей беременности.

По имеющимся данным, у 30–40 % детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию препарата во внутриутробном периоде, возможна задержка раннего развития, а именно [6–9]:

- отставание развития речи и позднее начало ходьбы;
- снижение интеллектуальных способностей;
- обеднение языковых навыков (разговор и понимание);
- нарушения памяти.

Коэффициент интеллекта (IQ), измеренный у детей школьного возраста (в возрасте 6 лет), подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты в период внутриутробного развития, был в среднем на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических препаратов [10]. Данные о долгосрочных последствиях ограничены.

Данные популяционных исследований также показывают, что у детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты в период внутриутробного развития, по сравнению с группой без воздействия препаратов вальпроевой кислоты, наблюдается повышенный риск развития:

- синдрома дефицита внимания и гиперактивности – примерно в 1,5 раза [11],
- расстройства аутистического спектра – примерно в 3 раза [12],
- детского аутизма – примерно в 5 раз [12].

2. Риски для детей, отцы которых получали лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия

Данные ретроспективного исследования, проведенного на основании скандинавских регистров, свидетельствуют о повышенном **риске нарушений нервно-психического развития** у детей (от 0 до 11 лет), отцы которых проходили лечение препаратами вальпроевой кислоты на протяжении 3 месяцев, предшествующих зачатию, по сравнению с детьми, отцы которых проходили лечение ламотриджином или леветирацетамом (частота нарушений в группе терапии вальпроатом – 4,0–5,6 %, в группе монотерапии ламотриджином или леветирацетамом – 2,3–3,2 %).

Ограничения данного исследования не позволяют определить преобладающий подтип нарушений нервно-психического развития (нарушение аутистического спектра, задержка умственного развития, коммуникативное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, двигательные расстройства).

Риски для детей, рожденных от мужчин, прекративших прием препарата вальпроевой кислоты по крайней мере за 3 месяца до зачатия (т. е. при возможности нового сперматогенеза без воздействия препарата вальпроевой кислоты), неизвестны.



РОЛЬ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ И УСЛОВИЯ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПРЕПАРАТАМИ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

1. Лечение пациенток с репродуктивным потенциалом

1.1 Рекомендации для профильных врачей-специалистов (врачей-неврологов, врачей-психиатров)

Лечение пациенток с репродуктивным потенциалом препаратами вальпроевой кислоты может быть назначено только профильным врачом-специалистом (здесь и ниже – врач-невролог/врач-психиатр в зависимости от диагноза пациентки), имеющим опыт ведения пациентов с эпилепсией или биполярным расстройством.

Использование препаратов вальпроевой кислоты следует ограничить у девочек и женщин репродуктивного возраста, за исключением тех случаев, когда другие методы не эффективны или противопоказаны.

В случае необходимости лечения пациентки с репродуктивным потенциалом препаратом вальпроевой кислоты такое лечение следует проводить только в соответствии с условиями **Программы предотвращения беременности** (подробное описание условий программы представлено в ОХЛП Вальпроевая кислота):

- на каждом визите разъясните пациентке риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка при лечении препаратом вальпроевой кислоты во время беременности;
- оцените возможность наступления беременности у пациентки;
- начинайте терапию препаратом вальпроевой кислоты только после получения отрицательного результата теста на беременность (проведение тестирования на беременность может потребоваться и во время лечения, если необходимо);
- информируйте пациентку о необходимости использования эффективных методов контрацепции на протяжении всего периода лечения (предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод);
- разъясните пациентке необходимость планирования беременности;
- разъясните пациентке, что в случае наступления беременности на фоне лечения препаратом вальпроевой кислоты, необходимо обратиться к профильному врачу-специалисту в ближайшее время;
- регулярно (не реже одного раза в год) пересматривайте целесообразность лечения препаратом вальпроевой кислоты.

Если в ходе лечения препаратом вальпроевой кислоты **пациентка планирует беременность, предполагает, что беременна или забеременела:**

- разъясните пациентке/законному представителю риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка при лечении препаратом вальпроевой кислоты во время беременности;
- переведите пациентку на альтернативный вариант лечения, если это возможно, объясните, что это потребует времени, т.к. чаще всего новый препарат вводится в схему лечения постепенно в качестве дополнения к препарату вальпроевой кислоты (при эпилепсии до 6 недель до достижения



эффективной дозы, после чего постепенно, в течение нескольких недель и месяцев (обычно не менее 2–3 месяцев), отменяют препарат вальпроевой кислоты);

- объясните, что прекращать использование средств контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты и перехода на альтернативное лечение;
- проинформируйте пациентку о рисках возникновения судорожных приступов/проявления биполярного расстройства во время беременности в отсутствие лечения;
- если во время отмены препарата вальпроевой кислоты возникает судорожный приступ, сохраните в качестве поддерживающей минимальную требуемую дозу;
- если – в исключительных случаях – беременная женщина должна принимать препарат вальпроевой кислоты для лечения эпилепсии, его предпочтительно назначать в качестве монотерапии в минимальной эффективной дозе, с разделением суточной дозы на несколько приемов в форме с пролонгированным высвобождением;
- направьте пациентку к врачу акушеру-гинекологу для консультирования по вопросам планирования беременности, а в случае наступления беременности – рекомендуйте обратиться к врачу акушеру-гинекологу как можно скорее для надлежащего пренатального мониторинга беременности.

В случае, если пациентка – девочка/девушка до 18 лет, оцените все варианты перевода пациентки на альтернативное лечение до того, как она достигнет половой зрелости. После наступления менархе регулярно (не реже одного раза в год) пересматривайте целесообразность лечения препаратом вальпроевой кислоты. Объясните пациентке/ее законному представителю необходимость обращения к врачу-гинекологу за консультацией по вопросам контрацепции (когда это актуально).

Ознакомьте пациентку/законного представителя с брошюрой для пациентов.

1.2 Рекомендации для врачей общей практики, врачей-терапевтов/педиатров, которые ведут пациентку, принимающую препарат вальпроевой кислоты

Лечение пациенток с репродуктивным потенциалом препаратами вальпроевой кислоты может быть назначено только профильным врачом-специалистом, имеющим опыт ведения пациентов с эпилепсией или биполярным расстройством.

Лечение препаратом вальпроевой кислоты следует проводить только в соответствии с условиями **Программы предотвращения беременности** (подробное описание условий программы представлено в ОХЛП Вальпроевая кислота):

- разъясните пациентке риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка при лечении препаратом вальпроевой кислоты во время беременности;
- информируйте пациентку о необходимости использования эффективных методов контрацепции на протяжении всего периода лечения (предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод);
- разъясните пациентке необходимость планирования беременности;



- регулярно (не реже одного раза в год) направляйте пациентку на консультацию к профильному врачу-специалисту для пересмотра целесообразности лечения препаратом вальпроевой кислоты.

Если в ходе лечения препаратом вальпроевой кислоты **пациентка планирует беременность, предполагает, что беременна или забеременела:**

- разъясните пациентке риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка при лечении препаратом вальпроевой кислоты во время беременности;
- направьте пациентку на консультацию к профильному врачу-специалисту для коррекции лечения и к врачу акушеру-гинекологу для консультирования по вопросам планирования беременности или надлежащего пренатального мониторинга беременности, не отменяя прием препарата вальпроевой кислоты. В случае наступления у пациентки беременности консультация профильного врача-специалиста и врача акушера-гинеколога должна быть осуществлена в ближайшее время.
- проинформируйте пациентку о рисках возникновения судорожных приступов/проявления биполярного расстройства во время беременности в отсутствие лечения;
- объясните пациентке, что при планировании беременности прекращать использование средств контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты и перехода на альтернативное лечение.

Если **пациентка – девочка/девушка до 18 лет**, объясните ей/ее законному представителю, что в случае наступления менархе на фоне лечения препаратом вальпроевой кислоты, необходимо обратиться к профильному врачу-специалисту для коррекции лечения в ближайшее время и далее регулярно (не реже одного раза в год) направляйте пациентку на консультацию к профильному врачу-специалисту для пересмотра целесообразности лечения препаратом вальпроевой кислоты. Объясните пациентке/ее законному представителю необходимость обращения к врачу-гинекологу за консультацией по вопросам контрацепции (когда это актуально).

Ознакомьте пациентку/законного представителя с **брошюрой для пациентов**.

1.3 Рекомендации для врача акушера-гинеколога, который ведет пациентку, принимающую препарат вальпроевой кислоты

Лечение пациенток с репродуктивным потенциалом, получающих препарат вальпроевой кислоты, следует проводить только в соответствии с условиями **Программы предотвращения беременности** (подробное описание условий программы представлено в ОХЛП Вальпроевая кислота).

Информируйте пациентку о необходимости использования эффективных методов контрацепции на протяжении всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты (предпочтительно внутриматочного устройства или противозачаточного имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод).



Если в ходе лечения препаратом вальпроевой кислоты **пациентка планирует беременность или забеременела:**

- разъясните пациентке/законному представителю риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка при лечении препаратом вальпроевой кислоты во время беременности;
- направьте ее на консультацию к профильному врачу-специалисту для коррекции лечения (в случае наступившей беременности – как можно скорее), не отменяя прием препарата вальпроевой кислоты;
- проинформируйте пациентку/законного представителя о рисках возникновения судорожных приступов/проявления биполярного расстройства во время беременности в отсутствие лечения;
- объясните, что в случае планирования беременности прекращать использование средств контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты и перехода на альтернативное лечение;
- обеспечьте проведение надлежащего пренатального мониторинга беременности, при необходимости – направьте пациентку на приём к врачу генетику для оценки вероятности рисков и консультирования в отношении беременности.

Если пациентка – девочка/девушка до 18 лет, объясните ей/ее законному представителю, что в случае наступления менархе на фоне лечения препаратом вальпроевой кислоты, необходимо обратиться к профильному врачу-специалисту для коррекции лечения в ближайшее время. Разъясните пациентке/ее законному представителю необходимость использования эффективных средств контрацепции, проконсультируйте по вопросам контрацепции (когда это актуально).

Ознакомьте пациентку/законного представителя с **брошюрой для пациентов.**

2. Лечение пациентов с репродуктивным потенциалом

Рекомендации для профильных врачей-специалистов, а также врачей общей практики, врачей-терапевтов/педиатров, которые ведут пациентов мужского пола, принимающих препарат вальпроевой кислоты

Разъясните пациенту/законному представителю риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.

Регулярно (не реже одного раза в год) обсуждайте с пациентом:

- необходимость использования эффективных средств контрацепции, в том числе партнершей, во время лечения препаратом вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после его завершения;
- запрет на донорство спермы во время лечения препаратом вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после его завершения.

В случае планирования зачатия ребенка направьте пациента на консультацию к профильному врачу-специалисту для перевода на альтернативные варианты лечения (если Вы – профильный врач-специалист, переведите пациента на альтернативный вариант лечения, если это возможно). Сообщите пациенту, что использование эффективных методов контрацепции можно прекратить не ранее чем через 3 месяца после полной отмены препарата вальпроевой кислоты.

Ознакомьте пациента/законного представителя с **брошюрой для пациентов.**



СООБЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

- **Российская Федерация**
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
Факс: +7 (495) 698-31-18
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>
- **Информацию также можно сообщить в АО «Р-Фарм»:**
123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корпус 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: safety@rpharm.ru

При сообщении о нежелательных реакциях, пожалуйста, предоставьте как можно больше информации, включая информацию об истории болезни, любых сопутствующих препаратах, дате и времени начала лечения, появления симптомов предполагаемой побочной реакции.



ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children. A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. 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 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/ hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.



БРОШЮРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРЕПАРАТЫ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ*

**(Вальпроевая кислота, таблетки пролонгированного действия,
покрытые пленочной оболочкой, 300 и 500 мг)**

Данная брошюра для пациентов содержит важную информацию о безопасности применения лекарственного препарата Вальпроевая кислота у пациентов женского/мужского пола с репродуктивным потенциалом и беременных женщин и является частью мер по минимизации рисков в соответствии с программой предотвращения беременности.

Если Вы принимаете лекарственный препарат, содержащий вальпроевую кислоту (в данном случае лекарственный препарат (ЛП) Вальпроевая кислота) или Вы являетесь законным представителем такого пациента, прочтите данную брошюру и листок-вкладыш для получения полной информации о применении препарата.

Если у Вас возникнут вопросы, обсудите их с лечащим врачом.

Сохраните эту брошюру. Возможно, Вам потребуется прочитать её ещё раз.

* **Препараты вальпроевой кислоты** — это обобщающий термин для препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, вальпроат семинария, вальпроат магния и вальпромид.



СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	2
ВВЕДЕНИЕ	3
Важные риски применения препаратов вальпроевой кислоты	4
1. Риски для будущего ребенка при приеме препарата вальпроевой кислоты пациенткой во время беременности	4
2. Риски для детей, отцы которых принимали препарат вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия	5
Условия, которые Вам необходимо соблюдать при лечении препаратом вальпроевой кислоты	6
1. Условия для пациенток, способных забеременеть	6
2. Условия для пациентов, способных зачать ребенка	7
Сообщение о нежелательных реакциях	8



ВВЕДЕНИЕ

Препараты вальпроевой кислоты — это лекарственные препараты для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.

Применение препаратов вальпроевой кислоты ограничено у женщин и девушек детородного возраста в связи с тем, что при приёме во время беременности вальпроевая кислота может нанести серьёзный вред будущему ребёнку. Кроме того, если мужчина принимает препараты вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, это также может негативно сказаться на здоровье его будущего ребенка.

Чтобы уменьшить риски воздействия препарата вальпроевой кислоты на будущего ребенка через мать или отца, при приеме препарата Вы должны соблюдать условия **Программы по предотвращению беременности** (полное описание условий программы Вы найдете в листке-вкладыше ЛП).

Документы в рамках данной программы, в которых содержится важная информация о рисках применения вальпроевой кислоты, включают:

- руководство для врачей;
- данную брошюру для пациентов;
- карту пациента (включена в текст листка-вкладыша).

Цель данной брошюры – представить пациентам информацию о рисках для ребенка, связанных с применением вальпроевой кислоты женщиной во время беременности и мужчиной при применении препарата в течение 3 месяцев до зачатия, и мерах, необходимых для предотвращения данных рисков.



ВАЖНЫЕ РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

1. Риски для будущего ребенка при приеме препарата вальпроевой кислоты пациенткой во время беременности

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

У пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты, 11 из 100 детей могут иметь врожденный порок развития, тогда как у женщин, не принимающих данные препараты, этот показатель составляет 2–3 ребёнка из 100.

Врождённые пороки развития, которые наблюдались при лечении препаратами вальпроевой кислоты, включают:

- пороки развития костей позвоночника (*Spina bifida* – неполноценное развитие позвонков);
- пороки развития лица и черепа, в том числе «заячья губа», «волчья пасть»;
- пороки развития конечностей, сердца, почек, мочевыводящих путей, половых органов и глаз (с ухудшением зрения),
- нарушения слуха вплоть до глухоты.

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Нарушения нервно-психического развития – это расстройства, возникающие в раннем детстве из-за аномалий в развитии нервной системы.

По данным исследований, у 30–40 из каждых 100 детей дошкольного возраста, матери которых принимали препараты вальпроевой кислоты во время беременности, могут отмечаться следующие нарушения развития нервной системы:

- ребенок позднее начинает ходить и разговаривать;
- более низкие интеллектуальные способности, чем у других детей того же возраста;
- слабые речевые и языковые навыки;
- нарушения памяти.

Также у детей, матери которых во время беременности принимали препараты вальпроевой кислоты, выше вероятность развития таких нарушений психики как аутизм или расстройства аутистического спектра, а также синдрома дефицита внимания /или гиперактивности.



2. Риски для детей, отцы которых принимали препарат вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия

По данным проведенного исследования предполагается, что у детей, рождённых от отцов, которые принимали препараты вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, может быть повышен риск нарушений нервно-психического развития.

Нарушения нервно-психического развития – это расстройства, возникающие в раннем детстве из-за аномалий в развитии нервной системы, например, нарушения памяти, забывчивость, более низкий интеллект, чем у других детей того же возраста, сниженные речевые и языковые навыки, аутизм или проблемы аутистического спектра, дефицит внимания и/или гиперактивность.

Такие результаты наблюдались чаще у детей, рождённых от отцов, получавших лечение препаратами вальпроевой кислоты (у 5 из 100 детей), чем у детей, рождённых от отцов, получавших другие препараты для лечения эпилепсии/биполярного расстройства (ламотриджин и леветирацетам) (примерно у 3 из 100 детей).

Риск для детей, рождённых от отцов, которые прекратили лечение препаратом вальпроевой кислоты за 3 месяца и более до зачатия (время, необходимое для образования новых сперматозоидов), неизвестен.



УСЛОВИЯ, КОТОРЫЕ ВАМ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

1. Условия для пациенток, способных забеременеть

Врач-невролог или врач-психиатр (в зависимости от Вашего заболевания, по поводу которого Вам назначен препарат вальпроевой кислоты, далее – лечащий врач) объяснит Вам, почему он считает препарат вальпроевой кислоты подходящим для Вас лекарственным препаратом и расскажет обо всех известных рисках.

Лечение препаратом вальпроевой кислоты Вам будет назначено только если Вы не беременны и используете эффективные методы контрацепции, поэтому врач предложит вам пройти тест на беременность перед началом лечения.

При лечении препаратом вальпроевой кислоты:

- Используйте эффективные методы контрацепции постоянно. Для получения информации по вопросам наиболее подходящих Вам методов контрацепции обратитесь к врачу акушеру-гинекологу.
- Не прекращайте применение контрацепции без уважительной причины, не посоветовавшись с лечащим врачом.
- Если Вы планируете беременность, проконсультируйтесь с лечащим врачом, прежде чем прекратить применение контрацепции. Врач оценит возможность перехода на другое лечение в Вашем конкретном случае и объяснит, как это сделать. Переход на другое лечение может занять определенное время. Запишитесь на консультацию к врачу акушеру-гинекологу в ближайшее время.
- Если Вы забеременели, проконсультируйтесь с лечащим врачом как можно скорее. Врач оценит возможность перехода на другое лечение в Вашем конкретном случае и объяснит, как это сделать. Переход на другое лечение может занять определенное время. Запишитесь на консультацию к врачу акушеру-гинекологу в ближайшее время.
- Никогда самостоятельно не прекращайте приём препарата вальпроевой кислоты без рекомендации врача, даже если наступила беременность, так как течение эпилепсии или биполярного расстройства может ухудшиться.
- Регулярно — не реже одного раза в год — обсуждайте своё лечение с лечащим врачом.

Если Вы – законный представитель пациентки, получающей препарат вальпроевой кислоты:

- На каждом приеме лечащий врач расскажет Вам как законному представителю девочки о рисках для будущего ребенка при приеме препарата вальпроевой кислоты во время беременности.
- Врач примет решение о назначении препарата вальпроевой кислоты только в том случае, если другие противоэпилептические препараты неэффективны или противопоказаны.
- При наступлении у девочки/девушки первой менструации на фоне приема препарата вальпроевой кислоты как можно скорее обратитесь за консультацией к ее лечащему врачу-неврологу для обсуждения дальнейшего лечения.



- Если у девушки уже начались менструации, лечащий врач перед продолжением лечения вальпроевой кислотой попросит пройти тест на беременность, чтобы удостовериться, что девушка не беременна.
- Запишите ее на консультацию к врачу акушеру-гинекологу для решения вопроса о необходимости контрацепции, если это необходимо.
- Если пациентка забеременела на фоне приема препарата вальпроевой кислоты, проконсультируйтесь с лечащим врачом. Врач оценит возможность перевода ее на другое лечение и объяснит, как это сделать. Переход на другое лечение может занять определенное время. Запишите пациентку на консультацию к врачу акушеру-гинекологу как можно скорее.
- Никогда самостоятельно не отменяйте препарат вальпроевой кислоты без рекомендации врача, даже если у пациентки наступила беременность, так как течение эпилепсии может ухудшиться.
- Регулярно — не реже одного раза в год — обсуждайте её лечение с лечащим врачом.

2. Условия для пациентов, способных зачать ребенка

Врач-невролог или врач-психиатр (в зависимости от Вашего заболевания, по поводу которого Вам назначен препарат вальпроевой кислоты, далее – лечащий врач) объяснит Вам/законному представителю, почему он считает препарат вальпроевой кислоты подходящим для Вас лекарственным препаратом и расскажет обо всех известных рисках.

При лечении препаратом вальпроевой кислоты:

- Используйте с партнершей эффективные методы контрацепции постоянно во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения приема препарата.
- При принятии Вами решения зачать ребенка, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом о возможности перевода на альтернативное лечение до прекращения использования контрацепции.
- Если Ваша партнерша забеременеет, а Вы при этом принимали вальпроевую кислоту в период 3 месяцев до зачатия, Вашей партнёрше следует обратиться к врачу акушеру-гинекологу за консультацией в ближайшее время.
- Вы не должны быть донором спермы во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратом вальпроевой кислоты.
- Никогда самостоятельно не прекращайте приём препарата вальпроевой кислоты без рекомендации врача, так как течение эпилепсии или биполярного расстройства может ухудшиться.
- Регулярно — не реже одного раза в год — обсуждайте своё лечение с лечащим врачом.



СООБЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

В случае развития беременности на фоне применения вальпроевой кислоты или возникновения осложнений течения такой беременности, или выявления пороков развития плода/нарушения роста и развития ребенка сообщите Вашему лечащему врачу.

Рекомендуется также сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата.

Вы также можете сообщить информацию через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях:

- **Российская Федерация**
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
Факс: +7 (495) 698-31-18
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>
- **Информацию также можно сообщить в АО «Р-Фарм»:**
123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корпус 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: safety@rpharm.ru

При сообщении о нежелательных реакциях, пожалуйста, предоставьте как можно больше информации, включая информацию других заболеваниях, любых сопутствующих препаратах, дате и времени начала лечения, появления симптомов предполагаемой побочной реакции.