

Исх № PV0223-12-2022
от «19» 12 2022 г.

Генеральному директору
РГП на ПХВ «Национального центра
экспертизы лекарственных средств и
медицинских изделий» КМ и ФК МЗ
РК

Тема: **Лекарственные препараты для приема внутрь, содержащие вальпроат**
(Информация, связанная с усилением управления рисками и внесением
обязательных изменений в информацию на препарат Государственным
агентством по контролю лекарственных средств и изделий медицинского
назначения Великобритании (MHRA))

Уважаемые господа!

В Республике Казахстан зарегистрированы лекарственные препараты ДЕПАКИН® ХРОНО таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия, делимые, 300 мг (РУ № РК-ЛС-5№013747), Депакин® Хроно, таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного высвобождения, делимые 500 мг (РУ № РК-ЛС-5№014555), Депакин® Хроносфера™, гранулы пролонгированного действия, 250 мг, 500 мг (РУ № РК-ЛС-5№013589, РК-ЛС-5№013590), Депакин® сироп, 5 г/100 мл (РУ № РК-ЛС-5№019795) для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.

Компания «Санофи» информирует Вас о том, что после обзора, проведенного Комиссией по лекарственным препаратам для медицинского применения (СНМ) Великобритании 12 декабря 2022 г., MHRA объявило¹ о новых мерах, связанных с применением лекарственных препаратов для приема внутрь, содержащих вальпроат, у пациентов в возрасте до 55 лет.

«СНМ сообщила, что не следует начинать применение вальпроата у пациентов в возрасте до 55 лет, если только два медицинских специалиста независимо друг от друга не придут к выводу и не задокументируют отсутствие другого эффективного или переносимого лечения. По возможности пациентов следует перевести на другое лечение, если только два медицинских специалиста независимо друг от друга не придут к выводу и не задокументируют отсутствие другого эффективного или переносимого лечения, или риски в данном случае неприменимы».

«СНМ рекомендует, чтобы эти меры применялись к пациентам в возрасте до 55 лет, так как это возрастная группа наиболее подвержена риску воздействия вальпроата во время беременности у женщин и возможному риску нарушения фертильности у мужчин».

MHRA подтвердило, что эти меры будут внедряться поэтапно. Пересмотренная информация на препарат и соответствующие материалы по минимизации рисков будут утверждены в Великобритании в ближайшие месяцы.

¹ – <https://www.gov.uk/government/news/update-on-mhra-review-into-safe-use-of-valproate>
– <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-reminder-of-current-pregnancy-prevention-programme-requirements-information-on-new-safety-measures-to-be-introduced-in-the-coming-months>

Для пациенток женского пола изменения, которые требует внести MHRA, были основаны на последних данных из реестра Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS), свидетельствующих о том, что, несмотря на то, что показатели использования вальпроата у женщин снизились с момента введения Программы предупреждения беременности в 2018 г., в последнее время это снижение стабилизировалось (согласно данным Реестра лекарственных средств и их применения при беременности, использование противозащитных препаратов у женщин в возрасте до 54 лет в Англии с апреля 2018 г. по сентябрь 2021 г.), и, согласно последнему отчету на основе этого реестра, опубликованному в сентябре 2022 г., в течение периода с октября 2021 г. по март 2022 г. было выявлено 17 беременных женщин с подтвержденным воздействием вальпроата.

В целях обеспечения более строгого соблюдения требований Программы предупреждения беременности компания «Санофи» стремится к усилению мер по улучшению надлежащего применения вальпроата в отношении известных рисков, касающихся беременности. Пересмотренные и упрощенные учебные материалы в настоящее время рассматриваются Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) в рамках рассмотрения результатов пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) «Опросы медицинских работников и пациентов с целью оценки их знаний и действий в отношении новых (от 2018 г.) мер минимизации рисков при применении вальпроата в Европе»).

Для пациентов мужского пола изменения, предусмотренные MHRA, были обусловлены следующими причинами:

- риск развития бесплодия у мужчин,
- воздействие на яички, наблюдаемое при проведении исследований токсичности на животных,
- сообщения в литературе, основанные на доклинических данных о возможных трансгенерационных рисках

В отношении (1) риска развития бесплодия у мужчин, (2) воздействия на яички, наблюдаемого при проведении исследований токсичности на животных, и (3) сообщений в литературе, основанных на доклинических данных о возможных трансгенерационных рисках, компания «Санофи» уже предприняла следующие действия:

(1) Риск развития бесплодия у мужчин

Риск развития бесплодия уже указан в основных данных о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения с 2011 г., а в августе 2020 г. была обновлена информация об обратимости этого явления во всех странах мира, в которых «Санофи» является держателем регистрационного удостоверения на вальпроат.

В Республике Казахстан это изменение было одобрено:

ДЕПАКИН® ХРОНО 300 мг – 08.12.2022

Депакин® Хроно 500 мг – 14.10.2022

Депакин® Хроносфера™ 250 мг, 500 мг – 08.12.2022

Депакин® сироп, 5 г/100 мл – 08.12.2022

(2) Воздействие на яички, наблюдаемое при проведении исследований токсичности на животных

Компания оценила возможную повышенную восприимчивость неполовозрелых животных в отношении уменьшения размера яичек после запроса в контексте европейской процедуры, связанной с применением у детей (статья 45 UK/W/066/pdWS/001).

Компания «Санофи» сделала следующий вывод о значимости данного вопроса для человека: *«На основании исследований, представленных в международной базе данных по фармаконадзору компании «Санофи», руководство по фармаконадзору и научной литературы, полученных взвешенных совокупных данных недостаточно для подтверждения того, что результаты доклинических исследований, свидетельствующие о снижении массы яичек у неполовозрелых крыс, которым вводили вальпроат, могут быть значимыми для детей, получающих вальпроат».*

Тем не менее, компания «Санофи» включила информацию о результатах доклинических исследований, связанную с воздействием на яички, в марте 2021 г. в основных данных о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения для указания во всех странах мира, в которых компания «Санофи» является держателем регистрационного удостоверения на вальпроат.

В Республике Казахстан это изменение было одобрено:

ДЕПАКИН® ХРОНО 300 мг – 08.12.2022

Депакин® Хроно 500 мг – 14.10.2022

Депакин® Хроносфера™ 250 мг, 500 мг – 08.12.2022

Депакин® сироп, 5 г/100 мл – 08.12.2022

(3) Сообщения в литературе, основанные на доклинических данных о возможных трансгенерационных рисках

Принимая во внимание сообщения в литературе, основанные на доклинических данных, возможный трансгенерационный риск уже содержится в основных данных о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения с 2019 г. во всех странах мира, в которых компания «Санофи» является держателем регистрационного удостоверения на вальпроат.

В Республике Казахстан это изменение было одобрено:

ДЕПАКИН® ХРОНО 300 мг – 06.11.2020

Депакин® Хроно 500 мг – 10.11.2021

Депакин® Хроносфера™ 250 мг, 500 мг – 16.08.2021

Депакин® сироп, 5 г/100 мл – 19.07.2021

Позиция компании по рассматриваемому вопросу

По мнению компании «Санофи», выводы СНМ, касающиеся использования препарата у женщин в возрасте до 55 лет, уже включены в более широкий термин «женщины детородного возраста» в основных данных о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения и в инструкциях по применению на национальном уровне.

Компания «Санофи» не согласна с выводами СНМ относительно использования вальпроата у мужчин и связанными с ними обязательными изменениями в регистрационных удостоверениях, требуемыми MHRA, которые основаны на:

- нежелательной реакции (мужское бесплодие), которая развивается редко и обычно носит обратимый характер,
- доклинических данных, значимость которых для человека не установлена (токсичность для яичек у неполовозрелых животных, возможный трансгенерационный риск), а не на новых научных данных.

Компания «Санофи» придерживается мнения, что значительные изменения, которые будут внесены в информацию на препарат в Великобритании для всех препаратов для приема внутрь, содержащих вальпроат, предложенные СНМ, окажут неблагоприятное влияние на существующую преобладающую популяцию пациентов. Компания «Санофи» в частности обеспокоена физическими и психологическими рисками для мужчин в возрасте до 55 лет, которые достигли стабилизации заболевания при лечении вальпроатом. Потенциальное влияние приступов или рецидивов мании при переходе на другой вид лечения следует сопоставить с риском известных или потенциальных нежелательных эффектов, включая отсутствие эффективности.

В заключение следует отметить, что компания «Санофи» выражает обеспокоенность выполнением обязательного требования с практической точки зрения, согласно которому два врача, назначающих препарат, должны независимо рассмотреть и задокументировать отсутствие другого эффективного или переносимого лечения, что неизбежно задерживает доступ пациента к жизненно необходимому препарату, который потенциально способен сохранить жизнь пациента.

Как следствие, компания «Санофи» считает, что на сегодняшний день обновление основных данных о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения не считается оправданным или необходимым вследствие этих изменений, которые требует внести MHRA Великобритании.

Если вам необходима дополнительная информация, мы будем рады вам помочь.

С уважением,

Менеджер по регуляторным вопросам
и фармаконадзору
ТОО «SwiXX BioPharma (Свикс Биофарма)»



Терещенко Н.

Исп: Терещенко Наталья
Менеджер по регуляторным вопросам
и фармаконадзору
Моб.: +7 777 584 69 63/ Эл.адрес: natalya.terechshenko@swiXXbiopharma.com