

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг (вальпроат натрію та вальпроєва кислота),
таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг. Цей ПУР містить детальну інформацію про важливі ризики ЛЗ, заходи з їх мінімізації та шляхи отримання додаткової інформації про ризики та відсутню інформацію для ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг.

Інструкція для медичного застосування ЛЗ (ІМЗЛЗ) містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг затверджений для застосування за наступними показаннями:

- Лікування епілепсії.
- Лікування маніакальних епізодів при біполярному розладі, коли препарати літію протипоказані або не переносяться. Продовження лікування після маніакального епізоду можна розглядати у пацієнтів із відповіддю на вальпроат у фазу гострої манії (*відповідно до статті 31, рішення ЄС від 26 серпня 2010 р., процедура ЕМЕА/Н/А-31/1163*).

Діючою речовиною є вальпроат натрію та вальпроєва кислота, спосіб застосування – перорально.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ЗАХОДИ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ АБО ДОДАТКОВОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг, а також заходи та діяльність із фармаконагляду, спрямовані на мінімізацію таких ризиків або їх подальшу характеристику, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, визначених для вальпроату:

- Конкретна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо коректного застосування, для медичних працівників та пацієнтів наведена у ІМЗЛЗ;
- Візуальне текстове застереження та піктограма на зовнішній упаковці; піктограма може бути додана на первинну упаковку (залежно від країни);
- Правовий статус ЛЗ – спосіб отримання ЛЗ пацієнтом (початок лікування та повторна оцінка фахівцем).

Разом ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Для ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, згаданими у відповідних важливих ризиках, описаних у наступних розділах. Додаткові заходи включають ПЗВ (програма запобігання вагітності), спрямовану на мінімізацію впливу вальпроату під час вагітності, щоб звести до мінімуму ризики «тератогенності» й «порушень розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після *внутрішньоутробного* впливу». ПЗВ поєднує використання освітніх інструментів із заходами, спрямованими на контроль за належним доступом пацієнтів жіночої статі до вальпроату.

Крім того, були також розроблені навчальні матеріали, присвячені потенційному ризику порушень розвитку нервової системи (ПРНС) після впливу вальпроату з боку батька.

Освітні інструменти включають:

- Інформаційний лист для співробітників галузі охорони здоров'я щодо пацієток жіночої статі
- Інформаційний лист для співробітників галузі охорони здоров'я щодо пацієнтів чоловічої статі

- Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі)
- Керівництво для пацієнтів жіночої статі
- Керівництво для пацієнтів чоловічої статі
- Форма щорічного ознайомлення з ризиками для пацієнток жіночої статі
- Картка пацієнта (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі)

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції буде постійно збиратися та регулярно аналізуватися, включаючи Регулярно оновлюваний звіт з безпеки (Periodic Safety Update Report – PSUR)/Регулярно оновлюваний звіт з оцінки співвідношення користь/ризик (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – PBRER) з метою вжиття негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб ЛЗ можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це ризики, для яких є достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг. Потенційні ризики – це ризики, зв'язок яких із застосуванням ЛЗ можливий на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений та потребує подальшого вивчення. Відсутня інформація – це інформація з безпеки ЛЗ, яка наразі відсутня і потребує збору.

Таблиця - Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ідентифіковані ризики	Тератогенність ^a
	Порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після <i>внутрішньоутробного</i> впливу
Важливі потенційні ризики	Ризики для ненароджених дітей, пов'язані з батьківським впливом
	Ризики для ненароджених дітей до третього покоління
Відсутня інформація	Відсутнє

^a Включаючи погіршення/втрату слуху внаслідок вад розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або прямого токсичного впливу на слухову функцію в результаті внутрішньоутробного впливу вальпроату.

II.B Резюме важливих ризиків

Таблиця - Важливі виявлені ризики: тератогенність із відповідними заходами з мінімізації ризиків та додатковими заходами з фармаконагляду

Тератогенність^a	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	Доклінічні дані, база даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані) та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	Фактори ризику Ризик розвитку вад розвитку залежить від дози. Не можна встановити порогову дозу, нижче якої не існує жодного ризику. Група ризику Діти жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: • Зазначено у розділах «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції» ІМЗЛЗ.

	- ЛЗ, що відпускаються тільки за рецептом лікаря (крім того, дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку необхідно почати прийом ЛЗ й перебувати під наглядом фахівця, який має досвід лікування епілепсії або БПР). - Візуальне попередження, що відповідає тексту попередження та відповідній піктограмі на зовнішньому пакуванні (деталі узгоджуються на національному рівні). - Піктограма на первинному пакуванні (деталі узгоджуються на національному рівні). Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Вона поєднує використання освітніх інструментів із заходами, спрямованими на мінімізацію ризику вагітності під час лікування вальпроатом. Навчальні матеріали: - ДНРС для пацієнток жіночої статі - Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі) - Керівництво для пацієнтів жіночої статі - Картка пацієнта (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі) Щорічна форма підтвердження ризику для пацієнток жіночої статі
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - Подовження дослідження використання ЛЗ (VALNAC09343) для оцінки ефективності нових заходів із мінімізації ризику та подальшої характеристики схем призначення вальпроату. - Опитування серед співробітників галузі охорони здоров'я (VALNAC09348) для оцінки знань співробітників галузі охорони здоров'я та їхнього ставлення до ПЗВ, а також отримання/використання ІЛМП та навчальних матеріалів - Опитування серед пацієнтів (VALNAC09348) для оцінки знання пацієнтів щодо ПЗВ, а також отримання/використання навчальних матеріалів Дослідження PASS переважно ґрунтується на існуючих реєстрах для подальшої характеристики фетального протисудомного синдрому в дітей, які під час внутрішньоутробного розвитку піддавалися впливу вальпроату, у порівнянні з іншими протиепілептичними ЛЗ (VALNAC09346/AVALON).

a Включаючи погіршення/втрату слуху внаслідок вад розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або прямого токсичного впливу на слухову функцію в результаті внутрішньоутробного впливу вальпроату.

ПЕЛЗ: протиепілептичний лікарський засіб; БПР: біполярний розлад; ДНРС: Інформаційний лист для медичних працівників; СГОЗ: співробітник галузі охорони здоров'я; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: інструкція для медичного застосування лікарського засобу; ПЗВ: програма запобігання вагітності; ЗМР: заходи з мінімізації ризиків.

Таблиця - Важливий виявлений ризик: порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади спектру аутизму, після внутрішньоутробного впливу з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	Доклінічні дані, база даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані) та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	Фактори ризику: Ризик розвитку ПРНС, включаючи аутизм та РДУГ, може залежати від дози. Не можна встановити порогову дозу, нижче якої не існує жодного

	ризиків. <u>Група ризику</u> Діти жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Зазначено в розділах «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції» ІМЗЛЗ. - ЛЗ, що відпускаються тільки за рецептом лікаря (крім того, дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку необхідно почати прийом ЛЗ й перебувати під наглядом фахівця, який має досвід лікування епілепсії або БПР). - Візуальне попередження, що відповідає тексту попередження та відповідній піктограмі на зовнішній упаковці (деталі узгоджуються на національному рівні). - Піктограма на первинній упаковці (деталі узгоджуються на національному рівні). Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Застосування ПЗВ. Вона поєднує використання освітніх інструментів із заходами для мінімізації впливу лікування вальпроатом під час вагітності. Навчальні матеріали: - ДНРС для пацієнток жіночої статі - Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі) - Керівництво для пацієнтів жіночої статі - Картка пацієнта (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі) - Щорічна форма підтвердження ризику для пацієнток жіночої статі
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - Подовження дослідження використання ЛЗ (VALNAC09343) для оцінки ефективності нових заходів із мінімізації ризику та подальшої характеристики схем призначення вальпроату. - Опитування серед СГОЗ (VALNAC09348) для оцінки знань СГОЗ та поведінки щодо ПЗВ, а також отримання/використання ДНРС та навчальних матеріалів. - Опитування серед пацієнтів (VALNAC09348) для оцінки знання пацієнтів щодо ПЗВ, а також отримання/використання навчальних матеріалів. Дослідження PASS переважно ґрунтується на існуючих реєстрах для подальшої характеристики фетального протисудомного синдрому в дітей, які під час внутрішньоутробного розвитку піддавалися впливу вальпроату, у порівнянні з іншими протиепілептичними ЛЗ (VALNAC09346/AVALON).

РРДУГ: розлад дефіциту уваги з гіперактивністю; ПЕЛЗ: протиепілептичний лікарський засіб; БПР: біполярний розлад; ДНРС: Інформаційний лист для співробітників галузі охорони здоров'я; СГОЗ: співробітник галузі охорони здоров'я; ПРНС: порушення розвитку нервової системи; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу; ПЗВ: програма запобігання вагітності; ЗМР: заходи з мінімізації ризиків.

Таблиця - Важливий потенційний ризик: ризики для ненароджених дітей через вплив на батьків з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Ризики для ненароджених дітей через вплив на плід через батька	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	База даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані), дані батьківського впливу дослідження PASS та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	Частота невідома
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Зазначено у розділах «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗЛЗ. ЛЗ відпускають лише за рецептом. Лікування вальпроатом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розладу. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Навчальні матеріали: • ДНРС для пацієнтів чоловічої статі • Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі) • Керівництво для пацієнтів чоловічої статі • Картка пацієнта (для пацієнтів жіночої та чоловічої статі)
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: • Дослідження PASS батьківського впливу 2 (TANGO) • Доклінічне епігенетичне дослідження: дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих статевих клітин.

ДНРС: Інформаційний лист для медичних працівників; СГОЗ: співробітник галузі охорони здоров'я; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Таблиця - Важливий потенційний ризик: ризики для ненароджених дітей аж до третього покоління з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Ризики для ненароджених дітей до третього покоління	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	База даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані) та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	Частота невідома
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: ЛЗ відпускають лише за рецептом Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутнє
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: • Доклінічне епігенетичне дослідження: дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих та жіночих статевих клітин.

БР: біполярний розлад.

П.С План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи в післяреєстраційному періоді)

П.С.1. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Умовою отримання реєстраційного посвідчення є наведені нижче дослідження:

Таблиця - Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Розширення дослідження з використання ЛЗ (VALNAC09343) (розширення завершеного дослідження з використання ЛЗ [VALNAC07557]) (кат. 1)

Мета дослідження

Оцінити ефективність нових заходів із мінімізації ризику та подальшої характеристики схем призначення вальпроату.

Обсерваційне дослідження з оцінки та виявлення найкращих практик переходу на вальпроат у клінічній практиці (VALNAC09344) (кат. 1)

Мета дослідження

Надати рекомендації клініцистам щодо переходу на вальпроат та припинення його прийому.

Опитування серед медичних працівників (VALNAC09348) (кат. 1)

Мета дослідження

Оцінити знання співробітників галузі охорони здоров'я та їхнє ставлення до ПЗВ, а також отримання/використання ЛІМП та навчальних матеріалів.

Опитування серед пацієнтів (VALNAC09348) (кат. 1)

Мета дослідження

Оцінити знання пацієнтів щодо ПЗВ, а також отримання/використання навчальних матеріалів.

Дослідження PASS переважно ґрунтується на існуючих реєстрах (VALNAC09346/AVALON) (кат. 1)

Мета дослідження

Виконати подальшу характеристику фетального протисудомного синдрому в дітей, які під час внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, порівняно з іншими протиепілептичними ЛЗ.

Це дослідження має за мету дослідити ризик та перебіг ПРНС, РАС та РДУГ у дітей та підлітків, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату та інших допоміжних засобів, з подальшим спостереженням упродовж щонайменше 10 років із моменту народження.

Метою є дослідження частоти та особливостей незначних вроджених вад, пов'язаних із фетальним протисудомним синдромом, у дітей, які піддавались впливу вальпроату під час внутрішньоутробного розвитку.

Дослідження PASS батьківського впливу 2 (TANGO) — Ретроспективне спостережне дослідження (кат. 1)

Мета дослідження

Провести подальше вивчення зв'язку між впливом ПЕЛЗ, включаючи вальпроат, з боку батька й несприятливими наслідками в потомства.

Доклінічне епігенетичне дослідження (кат. 1)

Відповідно до зобов'язань ЄМА, дотримуючись наукових рекомендацій ЄМА та за підтримки групи експертів з епігенетики та поведінки тварин, компанія «Санофі» організовує дослідження для вивчення питань, запропонованих PRAC.

Мета дослідження

Дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих та жіночих статевих клітин на основі рекомендацій групи експертів (Наукова консультація ЄМА від 28 березня 2019 р.)

РДУГ: синдром дефіциту уваги з гіперактивністю; ПЕЛЗ: протиепілептичний лікарський засіб; РАС: розлад аутистичного спектру ; ВВР: вроджена вада розвитку; ДНРС: Інформаційний лист для медичних працівників; ЄМА: Європейська медична агенція; СГОЗ: співробітник галузі охорони здоров'я; ПРНС: порушення розвитку нервової системи; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ПЗВ: програма запобігання вагітності; PRAC: Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді; ЗМР: заходи з мінімізації ризиків.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Немає досліджень, необхідних для ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг.