ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ — ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ*

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ДЕПАКІН ХРОНО® 500 МГ (вальпроат натрію та вальпроєва кислота),
таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) ДЕПАКІН ХРОНО® 500 МГ, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 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® 500 МГ.
Інструкція для медичного застосування ЛЗ (ІМЗЛЗ) містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 500 МГ.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Вальпроат дозволений за таких показань (відповідно до національних реєстрацій):

- Лікування епілепсії.
- Лікування маніакальних епізодів при біполярному розладі (БПР), 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 EMEA/H/A-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® 500 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 пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я наведена у ІМЗЛЗ;
- Візуальне текстове застереження та піктограма на зовнішній упаковці; піктограма може бути додана на первинну упаковку (залежно від країни);
- Категорія відпуску ЛЗ – спосіб отримання ЛЗ пацієнтом (початок лікування та повторна оцінка спеціалістом).

Разом ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Для ЛЗ ДЕПАКІН ХРОНО® 500 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 пацієнток жіночої статі до вальпроату. У 2018 році було поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)) з метою підвищення обізнаності щодо нових рекомендацій в інформації про ЛЗ та інших заходів з мінімізації ризиків.

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви та лікарської форми лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

Крім того, були також розроблені навчальні матеріали, присвячені потенційному ризику порушень розвитку нервової системи (ПРНС) у дітей батьків чоловічої статі, які лікувалися вальпроатом протягом 3 місяців до зачаття. Додатково, у 2024 році було поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я для підвищення обізнаності щодо нових рекомендацій, пов'язаних з цим потенційним ризиком.

Освітні інструменти включають:

- Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (спільне для пацієнтів жіночої та чоловічої статей);
- Керівництво для пацієнтів жіночої статі;
- Керівництво для пацієнтів чоловічої статі;
- Форма щорічного ознайомлення з ризиками для дітей та підлітків жіночої статті та жінок з репродуктивним потенціалом;
- Картка пацієнта (спільна для пацієнтів жіночої та чоловічої статей).

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції буде постійно збиратися та регулярно аналізуватися, включаючи Регулярно оновлюваний звіт з безпеки (РОЗБ) 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® 500 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® 500 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 *внутрішньоутробного* впливу
Важливі потенційні ризики	Порушення розвитку нервової системи у дітей, народжених від батьків, які застосовували вальпроат до зачаття;
	Порушення розвитку нервової системи та/або вроджені вади розвитку у (не)народжених дітей аж до третього покоління осіб, які застосовували вальпроат.
Відсутня інформація	Відсутня

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 та порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу із відповідними заходами з мінімізації ризиків та додатковими заходами з фармаконагляду

Тератогенність[a]
Порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

***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	**<u>Фактори ризику</u>** Ризик є дозозалежним для вроджених вад розвитку і, ймовірно, також дозозалежним для ПРНС, включаючи аутизм та РДУГ. Не можна встановити порогову дозу, нижче якої не існує жодного ризику. **<u>Група ризику</u>** Діти жіночої статі, жінки з репродуктивним потенціалом 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 з репродуктивним потенціалом необхідно почати застосування ЛЗ й перебувати під наглядом спеціаліста, 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**: Запроваджується ПЗВ. Вона поєднує використання освітніх інструментів із заходами, спрямованими на мінімізацію ризику вагітності під час лікування вальпроатом. Навчальні матеріали: • Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (спільне для пацієнтів жіночої та чоловічої статей). • Керівництво для пацієнтів жіночої статі. • Форма щорічного ознайомлення з ризиками для дітей та підлітків жіночої статті та жінок з репродуктивним потенціалом. • Картка пацієнта (спільна для пацієнтів жіночої та чоловічої статей). Доповнення до навчальних матеріалів: поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров’я (DHPC).
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. • Оцінка впливу вальпроату під час внутрішньоутробного розвитку на розвиток нервової системи (VALNAC09346/AVALON). • Сприйняття, поведінка, перспективи та бар'єри спеціалістів системи охорони здоров'я та пацієнтів щодо впровадження нових (2018) заходів з мінімізації ризиків вальпроату в Європі: якісне неінтервенційне дослідження безпеки після реєстрації (PASS) (EPM0076).

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.

РДУГ: розлад дефіциту уваги з гіперактивністю; БПР: біполярний розлад; ПРНС: порушення розвитку нервової системи; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: інструкція для медичного

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

застосування лікарського засобу; ПЗВ: програма запобігання вагітності, DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я).

Таблиця - Важливий потенційний ризик: порушення розвитку нервової системи у дітей, народжених від батьків, які отримували вальпроат до зачаття з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Порушення розвитку нервової системи у дітей, народжених від батьків, які отримували вальпроат до зачаття	
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:** 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 (БПР). **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Навчальні матеріали: • Керівництво для співробітників галузі охорони здоров'я (спільне для пацієнтів жіночої та чоловічої статей); • Керівництво для пацієнтів чоловічої статі; • Картка пацієнта (спільна для пацієнтів жіночої та чоловічої статей). Доповнення до навчальних матеріалів: поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (DHPC).
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** • Дослідження PASS батьківського впливу 2 (TANGO) - для подальшого вивчення зв'язку між впливом вальпроату з боку батька та ризиком розвитку порушень нервової системи і вроджених вад розвитку у потомства. • Доклінічне епігенетичне дослідження: дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих статевих клітин.

БПР: біполярний розлад; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я).

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

Таблиця - Важливий потенційний ризик: порушення розвитку нервової системи та/або вроджені вади розвитку у (не)народжених дітей аж до третього покоління, які отримували вальпроат, з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Порушення розвитку нервової системи **та/або вроджені вади розвитку у (не)народжених дітей аж до третього покоління, які** отримували **вальпроат**	
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:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** • Доклінічне епігенетичне дослідження: дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих та жіночих статевих клітин.

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Умовою отримання реєстраційного посвідчення є наведені нижче дослідження:

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

Мета дослідження:

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

Оцінка впливу внутрішньоутробного застосування вальпроату на розвиток нервової системи (VALNAC09346/AVALON) (кат. 1)

Мета дослідження:

Характеристика порушень розвитку нервової системи у дітей, які зазнали або не зазнали *внутрішньоутробного* впливу вальпроату та/або інших протиепілептичних ЛЗ (ПЕЛЗ) із тривалим спостереженням: ретроспективне дослідження на основі кількох європейських джерел даних.

Це дослідження має на меті вивчити ризик і перебіг розвитку нервової системи, включаючи розлади аутиститочного спектру (РАС) та синдром дефіциту уваги/гіперактивності (РДУГ), у немовлят, дітей і підлітків, які зазнали *внутрішньоутробного* впливу вальпроату та інших ПЕЛЗ, з тривалим спостереженням від народження (максимально до 17 років).

Додатковою метою є дослідження частоти та характеристик незначних вроджених вад у дітей, які зазнали впливу вальпроату під час внутрішньоутробного розвитку.

Крім того, це дослідження має за мету оцінку фонового ризику розвитку нервової системи у немовлят, дітей і підлітків, які не зазнали *внутрішньоутробного* впливу ПЕЛЗ, близько до загальної популяції, а також оцінку відносного ризику розвитку ПРНС у досліджуваній популяції з впливом вальпроату *внутрішньоутробно* порівняно з популяцією, яка зазнала впливу інших ПЕЛЗ і не зазнала впливу жодного ПЕЛЗ, окремо.

Дослідження PASS подальшого вивчення батьківського впливу (TANGO) — ретроспективне спостережне дослідження (кат. 1)

Мета дослідження:

Для подальшого вивчення зв’язку між впливом вальпроату з боку батька та ризиком розвитку порушень нервової системи і вроджених вад розвитку у потомства.

Доклінічне епігенетичне дослідження (кат. 1)

Відповідно до зобов'язань ЕМА, дотримуючись наукових рекомендацій ЕМА та за підтримки групи

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

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 EMA від 28 березня 2019 р.)

РДУГ: розлад гіперактивності з дефіцитом уваги; ПЕЛЗ: протиепілептичний лікарський засіб; РАС: розлад аутистичного спектру; EMA: Європейське агентство з лікарських засобів; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ПРНС: порушення розвитку нервової системи; ПЗВ: програма запобігання вагітності; PRAC: Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Сприйняття, поведінка, перспективи та бар'єри співробітників системи охорони здоров'я та пацієнтів щодо впровадження нових (2018) заходів мінімізації ризиків застосування вальпроату в Європі: якісне неінтервенційне післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS) (EPM0076) (Кат. 3).

Мета дослідження:

Метою дослідження є виявлення, кваліфікація та опис бар'єрів і причин недостатнього дотримання заходів мінімізації ризиків щодо вальпроату співробітниками системи охорони здоров'я, які призначають або відпускають вальпроат, включаючи міждисциплінарні чи спеціалізовані бар'єри, а також жінками з репродуктивним потенціалом/вагітними/дітям жіночої статі, які отримують вальпроат у Європі, включаючи сексуально неактивних жінок і жінок з інтелектуальними порушеннями або труднощами у навчанні.

PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки.

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.