

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, DEPAKINE CHRONOSPHERE, DEPAKIN, DEPAKIN CHRONO, MICROPAKINE L.P., EPILIM, EPILIM CHRONO, EPILIM CHRONOSPHERE, ERGENYL, ERGENYL CHRONO, ERGENYL RETARD, DEPRAKINE, DEPRAKINE RETARD, DEPAKOTE, DEPAMIDE, VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA, SODIO VALPROATO SANOFI (walproinian)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, DEPAKINE CHRONOSPHERE, DEPAKIN, DEPAKIN CHRONO, MICROPAKINE L.P., EPILIM, EPILIM CHRONO, EPILIM CHRONOSPHERE, ERGENYL, ERGENYL CHRONO, ERGENYL RETARD, DEPRAKINE, DEPRAKINE RETARD, DEPAKOTE, DEPAMIDE (określanych dalej jako „wszystkie produkty zawierające walproinian¹”). Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem wszystkich produktów zawierających walproinian, dla których firma Sanofi jest podmiotem odpowiedzialnym¹, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, a także jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem wszystkich produktów zawierających walproinian¹.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) i ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak wszystkie produkty lecznicze zawierające walproinian¹ powinny być stosowane.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii zostaną zawarte w aktualizacji RMP dla wszystkich produktów zawierających walproinian¹.

I. INFORMACJE O PRODUKCIE I WSKAZANIACH DO JEGO STOSOWANIA

Wszystkie produkty zawierające walproinian¹ są zarejestrowane do stosowania w następujących wskazaniach:

- Leczenie padaczki: *zgodnie z krajowymi pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu.*
- Leczenie epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia można rozważyć po epizodzie manii u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii. *(Zgodnie z procedurą Referral z Art. 31, decyzja Komisji Europejskiej (KE) z dnia 26 sierpnia 2010, procedura EMEA/H/A-31/1163).*

Produkt leczniczy zawiera walproinian jako substancję czynną i jest podawany drogą doustną oraz drogą parenteralną

¹ DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, DEPAKINE CHRONOSPHERE, DEPAKIN, DEPAKIN CHRONO, MICROPAKINE L.P., EPILIM, EPILIM CHRONO, EPILIM CHRONOSPHERE, ERGENYL, ERGENYL CHRONO, ERGENYL RETARD, DEPRAKINE, DEPRAKINE RETARD, DEPAKOTE, DEPAMIDE

II. RYZYKO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PRODUKTU LECZNICZEGO I AKTYWNOŚCI, JAKIE NALEŻY PODJĄĆ W CELU ZMNIEJSZENIA RYZYKA LUB DALESZEGO JEGO SCHARAKTERYZOWANIA

Istotne ryzyka związane ze wszystkimi produktami zawierającymi walproinian¹, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych z ich stosowaniem wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta oraz w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Napisy ostrzegawcze i piktogramy zamieszczone na opakowaniu leku; może zostać także umieszczony piktogram na opakowaniu bezpośrednim (w zależności od kraju);
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób, w jaki pacjent otrzymuje lek (rozpoczęcie leczenia i ponowna ocena przez specjalistę).

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku wszystkich produktów zawierających walproinian¹ powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka (aRMM, ang. *additional Risk Minimization Measures*) ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej. Program zapobiegania ciąży (PPP, ang. *Pregnancy Prevention Programme*) to zestaw dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka narażenia w czasie ciąży na produkty zawierające walproinian, aby zminimalizować ryzyko „teratogenności” i „zaburzeń neurorozwojowych, w tym zaburzeń ze spektrum autyzmu, po narażeniu w życiu płodowym”. PPP łączy w sobie wykorzystanie narzędzi edukacyjnych z interwencjami mającymi na celu zapewnienie odpowiedniej kontroli dostępu do walproinianu w przypadku kobiet. Oprócz narzędzi edukacyjnych, w 2018 r. rozesłano bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC, ang. *Direct Healthcare Professional Communication*) w celu zwiększenia świadomości na temat nowych zaleceń zawartych w drukach informacyjnych i innych środkach minimalizacji ryzyka.

Dodatkowo opracowano także materiały edukacyjne poruszające kwestię potencjalnego ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci ojców leczonych walproinianem w okresie 3 miesięcy przed poczęciem. Ponadto w 2024 r. rozesłano DHPC w celu zwiększenia świadomości na temat nowych zaleceń dotyczących tego potencjalnego ryzyka.

Narzędzia edukacyjne obejmują:

- Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej (wspólny dla pacjentek i pacjentów płci męskiej)
- Poradnik dla pacjentki
- Poradnik dla pacjenta płci męskiej
- Formularz corocznego potwierdzania o zapoznaniu się z ryzykiem dla pacjentek
- Kartę pacjenta (wspólna dla pacjentek i pacjentów płci męskiej)

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*)/ okresowych raportów o stosunku korzyści do ryzyka (PBRER, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem wszystkich produktów zawierających walproinian¹ to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania wszystkich produktów zawierających walproinian¹. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale związek ten nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych.

Tabela 1 – Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

	Teratogenność ^a
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Zaburzenia neurorozwojowe, w tym zaburzenia ze spektrum autyzmu, po narażeniu w życiu płodowym
	Zaburzenia neurorozwojowe u dzieci ojców leczonych walproinianem przed poczęciem
Istotne potencjalne ryzyka	Zaburzenia neurorozwojowe i (lub) wady wrodzone u dzieci i płodów w przypadku osób stosujących walproinian do trzeciego pokolenia
Brakujące informacje	Brak

^a W tym upośledzenie lub utrata słuchu z powodu wad ucha i (lub) nosa (efekt wtórny) i (lub) bezpośredniego działania toksycznego na słuch wynikającego z narażenia na walproinian w życiu płodowym.

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Tabela 2 – Istotne ryzyko: Teratogenność i zaburzenia neurorozwojowe, w tym zaburzenia ze spektrum autyzmu, po narażeniu w życiu płodowym wraz z odpowiednimi działaniami minimalizującymi ryzyko i dodatkowymi działaniami w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii,

Teratogenność^a Zaburzenia neurorozwojowe, w tym zaburzenia ze spektrum autyzmu, po narażeniu w życiu płodowym	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane przedkliniczne, baza danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (dane kliniczne i porejestacyjne), a także światowa literatura naukowa.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka: Ryzyko to jest zależne od dawki w przypadku wad wrodzonych i wydaje się być zależne od dawki w przypadku zaburzeń neurorozwojowych, w tym autyzmu i ADHD. Nie można ustalić dawki granicznej, poniżej której nie istnieje ryzyko.

	Populacja narażona na ryzyko: Dziewczęta, kobiety w wieku rozrodczym i kobiety w ciąży.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - Opisane w punktach 4.2, 4.3, 4.4, 4,6 i 4.8 ChPL i punktach 2 i 3 ulotki dla pacjenta oraz ostrzeżeniu w ramce na początku ulotki dla pacjenta. - Przypomnienie wizualne odpowiadające ostrzeżeniu tekstowemu oraz powiązanemu piktogramowi na opakowaniu zewnętrznym (szczegóły do uzgodnienia na poziomie narodowym) - Piktogram na opakowaniu bezpośrednim (szczegóły do uzgodnienia na poziomie narodowym) - Produkt leczniczy wydawany na receptę (dodatkowo w przypadku dziewcząt, kobiet w wieku rozrodczym leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej). Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Wprowadza się program PPP. Łączy on wykorzystanie narzędzi edukacyjnych z interwencjami mającymi na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia ciąży podczas leczenia walproinianem. Materiały edukacyjne: - Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej (wspólny dla pacjentek i pacjentów płci męskiej). - Poradnik dla pacjentki. - Formularz corocznego potwierdzania o zapoznaniu się z ryzykiem dla pacjentek. - Kartę pacjenta (wspólna dla pacjentek i pacjentów płci męskiej). Oprócz materiałów edukacyjnych rozesłano DHPC.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: - Przedłużenie badania -wykorzystania leku (VALNAC09343) mające na celu ocenę skuteczności nowych środków minimalizacji ryzyka oraz dokładniejsze określenie wzorców przepisywania walproinianu. - Ocena wpływu narażenia na walproinian w życiu płodowym na neurorozwój (VALNAC09346/AVALON). - Opinie i zachowania fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów oraz perspektywy i przeszkody na drodze do wdrożenia nowych (2018) środków minimalizacji ryzyka (RMM) dla walproinianu w Europie: jakościowe, nieinterwencyjne porejestracyjne badanie bezpieczeństwa (PASS) (EPM0076).

a W tym upośledzenie lub utrata słuchu z powodu wad ucha i (lub) nosa (efekt wtórny) i (lub) bezpośredniego działania toksycznego na słuch wynikającego z narażenia na walproinian w życiu płodowym.

ADHD: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi; DHPC: bezpośredni komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej; HCP: fachowy pracownik opieki zdrowotnej; NDD: zaburzenia neurorozwojowe; PASS: porejestracyjne badanie bezpieczeństwa; PPP: Program Zapobiegania Cięży; RMM: środki minimalizacji ryzyka; ChPL: Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Tabela 3 – Potencjalne ryzyko: Zaburzenia neurorozwojowe u dzieci ojców leczonych walproinianem przed poczęciem wraz z odpowiednimi działaniami minimalizującymi ryzyko i dodatkowymi działaniami w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, jeśli istnieją

Zaburzenia neurorozwojowe u dzieci ojców leczonych walproinianem przed poczęciem	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Baza danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (dane kliniczne i porejestracyjne), światowa literatura naukowa.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wynik nieznany
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL: informacje zawarte w punktach 4.2, 4.4 i 4.6. • Ulotka dla pacjenta: informacje zawarte w punktach 2 i 3. • Produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. • Zaleca się, aby stosowanie walproinianu było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu padaczki <lub choroby afektywnej dwubiegunowej>. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne: • Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej (wspólny dla pacjentek i pacjentów płci męskiej) • Poradnik dla pacjentów płci męskiej • Karta pacjenta (wspólna dla pacjentek i pacjentów płci męskiej) Oprócz materiałów edukacyjnych rozesłano DHPC.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: • Badanie PASS oceniające narażenie u ojca (TANGO) w celu dalszego zbadania związku między narażeniem ojca na walproinian a ryzykiem wystąpienia NDD i wad wrodzonych u potomstwa. • Niekliniczny program epigenetyczny oceniający potencjalny wpływ walproinianu na epigenom męskich komórek rozrodczych. •

ChPL: charakterystyka produktu leczniczego; DHPC: bezpośredni komunikat do osób wykonujących zawody medyczne; NDD: zaburzenia neurorozwojowe; PASS: porejestracyjne badanie bezpieczeństwa.

Tabela 4 – Istotne potencjalne ryzyko: Zaburzenia neurorozwojowe i (lub) wady wrodzone u dzieci i płodów w przypadku osób stosujących walproinian do trzeciego pokolenia z odpowiednimi działaniami minimalizującymi ryzyko i dodatkowymi działaniami w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Zaburzenia neurorozwojowe i (lub) wady wrodzone u dzieci i płodów w przypadku osób stosujących walproinian do trzeciego pokolenia	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Baza danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (dane kliniczne i porejestacyjne), a także światowa literatura naukowa.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka.	Wynik nieznany
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Niekliniczny program epigenetyczny w celu zbadania potencjalnego wpływu walproinianu na epigenom męskich i żeńskich komórek rozrodczych.

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Następujące badania, są warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabela 5 – Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Przedłużenie badania wykorzystania leku (VALNAC09343) (kontynuacja zakończonego badania wykorzystania leku [VALNAC07557]) (Kat. 1)
Cel badania: Ocena skuteczności nowych środków minimalizacji ryzyka oraz dokładniejsze określenie wzorców przepisywania walproinianu.
Ocena wpływu narażenia na walproinian w życiu płodowym na neurorozwój (VALNAC09346/AVALON) (Kat. 1)
Cel badania: Scharakteryzowanie zaburzeń neurorozwojowych u dzieci z narażeniem lub bez narażenia w życiu płodowym na walproinian i (lub) inne leki przeciwpadaczkowe z obserwacją długoterminową: retrospektywne badanie wielu europejskich źródeł danych. Badanie to ma na celu prześledzenie ryzyka i przebiegu zaburzeń neurorozwojowych, w tym zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, ang. <i>Autism Spectrum Disorders</i>) i zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. <i>Attention Deficit/Hyperactivity Disorder</i>) u niemowląt, dzieci i młodzieży narażonych w życiu płodowym na walproinian i inne leki

przeciwpadaczkowe, z obserwacją długoterminową od urodzenia (do ukończenia maksymalnie 17 lat).

Kolejnym celem jest zbadanie częstości występowania i charakterystyki niewielkich wad wrodzonych u dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian.

Ponadto celem tego badania jest oszacowanie podstawowego ryzyka NDD u niemowląt, dzieci i młodzieży bez narażenia na leki przeciwpadaczkowe w życiu płodowym, zbliżonych do populacji ogólnej, a także oszacowanie względnego ryzyka NDD w badanej populacji z narażeniem na walproinian w życiu płodowym w porównaniu, oddzielnie z populacją z narażeniem na inne leki przeciwpadaczkowe i z populacją bez narażenia na leki przeciwpadaczkowe.

Badanie PASS oceniające narażenie ojca w celu dalszych badań (TANGO) - retrospektywne badanie obserwacyjne (Kat. 1)

Cel badania:

Dalsze zbadanie związku pomiędzy narażeniem ojca na ekspozycję na walproinian a ryzykiem wystąpienia NDD i wad wrodzonych u potomstwa.

Niekliniczny program epigenetyczny (Kat. 1)

Jak uzgodniono z EMA, po zasięgnięciu opinii naukowej EMA, wspieranej przez panel ekspertów w dziedzinie epigenetyki i zachowań zwierząt, firma Sanofi przeprowadziła badanie (badania) w celu zbadania tematów sugerowanych przez PRAC.

Cel badania:

Zbadanie potencjalnego wpływu walproinianu na epigenom męskich i żeńskich komórek germinalnych w oparciu o zalecenia panelu ekspertów (opinia naukowa EMA otrzymana w dniu 28 marca 2019).

ADHD: deficyt uwagi/zespół nadpobudliwości psychoruchowej, AED: leki przeciwpadaczkowe, ASD: spektrum zaburzeń autystycznych, EMA: Europejska Agencja Leków; NDD: zaburzenia neurorozwojowe, HCP: fachowy pracownik opieki zdrowotnej; PASS: porejestracyjne badanie bezpieczeństwa; PPP: program zapobiegania ciąży; PRAC: Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Tabela 6 – Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Opinie i zachowania fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów oraz perspektywy i przeszkody na drodze do wdrożenia nowych (2018) środków minimalizacji ryzyka (RMM) dla walproinianu w Europie: jakościowe, nieinterwencyjne porejestracyjne badanie bezpieczeństwa (PASS) (EPM0076) (Kat. 3)

Cel badania:

Celem badania jest identyfikacja, kwalifikacja i opisanie przeszkód i przyczyn niewystarczającego przestrzegania RMM dla walproinianu przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej przepisujących lub wydających walproinian, w tym przeszkód interdyscyplinarnych lub związanych ze specjalizacją, a także kobiety w wieku rozrodczym/ kobiety w ciąży/ dziewczęta leczone walproinianem w Europie, w tym kobiety nieaktywne seksualnie oraz kobiety z niepełnosprawnością intelektualną lub trudnościami w nauce.

PASS: porejestracyjne badanie bezpieczeństwa; RMM: środki minimalizacji ryzyka.