

Part VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete (heminatrijev valproat)

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za lijekove Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete (heminatrijev valproat). Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike lijekova Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju lijekova Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete.

Sažetak opisa svojstava lijekova Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se lijekovi Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete (heminatrijev valproat) trebaju primjenjivati.

Važni novi rizici ili promjene postojećih biti će uključeni putem ažuriranja Plana upravljanja rizikom (RMP) za lijekove Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete.

I. Lijek i za što se primjenjuje

Lijekovi Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete su odobreni za liječenje maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, kada je liječenje litijem kontraindicirano ili ga bolesnici ne podnose (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cjeloviti opis indikacije). Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete sadrže heminatrijev valproat kao djelatnu tvar i primjenjuju se oralno.

II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju

Važni rizici lijekova Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika lijekova Dipeksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipeksil 500 mg želučanootporne tablete opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova
- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije* rizika.

U slučaju lijekova Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete ove mjere su dopunjene s dodatnim mjerama minimizacije rizika opisanim niže u dijelu II. B.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno. Ove mjere sačinjavaju *rutinske farmakovigilancijske aktivnosti*.

II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici lijekova Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete su rizici koji zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene lijeka. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom lijekova Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete i Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom lijeka moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni lijeka koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka).

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	• Teratogenost
Važni potencijalni rizici	• Rizici za nerođeno dijete kroz treću generaciju i očevu izloženost lijeku • Neurorazvojni poremećaji u djece očeva liječenih valproatom prije djetetova začeća
Informacije koje nedostaju	• Nema

II.B Sažetak važnih rizika

Važan identificirani rizik: Teratogenost	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Novoobjavljeni podaci od posljednjeg arbitražnog postupka u vezi s teratogenim učincima valproata u skladu su s poznatim opsegom i težinom rizika povezanih s izloženosti valproatu in utero (ref. Weston i sur. 2016., Bromley i sur. 2014., Vanya i sur. 2015., Thomas i sur. 2016. i Veroniki i sur. 2017.). Osim toga, francusko regulatorno tijelo podnijelo je izvješće (studija FRANS-MCNAMTS, dio II) u kojoj je proučavan učinak valproata u trudnica u Francuskoj. Sveukupno, rezultati povezani s kongenitalnim malformacijama utvrđenim u studiji u skladu su s onima očekivanim za valproat i onima utvrđenim 2014. nakon nakon opsežnog pregleda svih dostupnih podataka. Potvrđuje se da se teratogeni učinak valproata čini manje izražen kod bipolarnih pacijenata u usporedbi s pacijentima s epilepsijom, ali prerano je za izvođenje čvrstog zaključka. Ograničenja ove studije uključuju čimbenike poput doziranja, informacija o izloženosti lijeku i utjecaja same bolesti na uočene teratogene rizike koji se nisu mogli optimalno proučiti, što je moglo utjecati na rezultate.
Rizični faktori i rizične skupine	Djevojčice, žene u reproduktivnoj dobi, trudnice

Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimizacije rizika: • Dio 4.2, 4.3, 4.4, 4.6 i 4.8 SmPC-a • Dio 2 i 4 PIL-a • Zakonska osnova: lijek se izdaje na recept • Vizualno upozorenje na vanjskom pakiranju lijeka Dodatne mjere minimizacije rizika: • Program prevencije trudnoće • Pismo zdravstvenim radnicima • Edukacijski materijali: 1. Vodič za zdravstvene radnike 2. Vodič za bolesnike 3. Godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom 4. Kartica za bolesnike
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti: • <i>Drug Utilization Study extension of valproate and related substances in Europe, using databases</i> (VALNAC09343). • <i>Characterization of neurodevelopmental disorders in children exposed or unexposed in utero to valproate and/or other antiepileptic drugs with long-term follow-up: retrospective study of multiple European data sources</i> (VALNAC09346/AVALON). • <i>Health Care Professionals and Patients' perceptions, behaviours, perspectives, and barriers on the implementation of the new (2018) Risk Minimization Measures (RMMs) of valproate in Europe: A Qualitative (QUALI) Non-Interventional Post-Authorization Safety Study (PASS) (VPA Quali PASS)</i> Vidjeti dio II.C ovog sažetka za pregled post-autorizacijskog razvojnog plana.

Važan identificirani rizik: Rizici za nerođeno dijete kroz treću generaciju i očevu izloženost lijeku	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Amesov test mutagenosti i testovi klastogenosti. Farmakokinetički podaci. Studija ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za procjenu izloženosti očeva liječenih valproatom i rizika od neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz autističnog spektra, kao i kongenitalne poremećaje kod potomstva – populacijska retrospektivna studija koju su provele tvrtke koje prodaju valproat kao obvezu nakon prethodnog pregleda primjene valproata tijekom trudnoće (EUPAS34201). Podaci su pokazali da je oko 5 od 100 djece očeva liječenih valproatom imalo neurorazvojni poremećaj u usporedbi s oko 3 od 100 djece

	očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom.
Rizični faktori i rizične skupine	Roditelji liječeni valproatom tijekom začeća djeteta zbog rizika teratogenosti i poremećaja u njegovom razvoju
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimizacije rizika: • Dio 4.2, 4.4, 4.6 i 4.8 SmPC-a • Dio 2 i 3 PIL-a • Zakonska osnova: lijek se izdaje na recept Dodatne mjere minimizacije rizika: • Program prevencije trudnoće • Pismo zdravstvenim radnicima • Edukacijski materijali: 1. Vodič za zdravstvene radnike 2. Vodič za bolesnike 3. Kartica za bolesnike

Važan identificirani rizik: Neurorazvojni poremećaji u djece očeva liječenih valproatom prije djetetova začeća

Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Studija ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za procjenu izloženosti očeva liječenih valproatom i rizika od neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz autističnog spektra, kao i kongenitalne poremećaje kod potomstva – populacijska retrospektivna studija koju su provele tvrtke koje prodaju valproat kao obvezu nakon prethodnog pregleda primjene valproata tijekom trudnoće (EUPAS34201). Cilj ove retrospektivne kohortne studije koja je koristila baze podataka iz Danske, Švedske i Norveške bio je ispitati povezanost između izloženosti očeva liječenih valproatom pri začeću i rizika od neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz autističnog spektra (primarni cilj istraživanja) kao i nastanka kongenitalnih malformacija kod potomstva (sekundarni cilj). Uspostavljene su i deskriptivne i komparativne kohorte. U komparativnim kohortama, izloženost oca valproatu može se usporediti s izloženošću oca lamotriginu ili levetiracetamu, koji se smatraju terapijom prve linije. Rezultati studije ukazuju na to da bi mogao postojati povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja kod djece rođene od muškaraca koji su uzimali valproat tijekom 3 mjeseca prije začeća. Neurorazvojni poremećaji su problemi s razvojem koji počinju u ranom djetinjstvu, poput poremećaja iz autističnog spektra, slabije razvijene intelektualne sposobnosti, loših jezičnih vještina, poremećaja pažnje/hiperaktivnosti i poremećaja kretanja. Podaci su pokazali da je oko 5 od 100 djece očeva liječenih valproatom imalo neurorazvojni poremećaj u usporedbi s oko 3 od 100 djece očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom.
--------------------------------------	---

	Studija nije istraživala rizike u djece očeva liječenih valproatom koji su prestali uzimati valproat više od 3 mjeseca prije začeća.
Rizični faktori i rizične skupine	Muški bolesnici liječeni valproatom prije začeća
Mjere za minimizaciju rizika	Rutinske mjere minimizacije rizika: • Dio 4.2, 4.4, 4.6 i 4.8 SmPC-a • Dio 2 i 3 PIL-a • Zakonska osnova: lijek se izdaje na recept Dodatne mjere minimizacije rizika: • Program prevencije trudnoće • Pismo zdravstvenim radnicima • Edukacijski materijali: 1. Vodič za zdravstvene radnike 2. Vodič za bolesnike 3. Kartica za bolesnike
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti izvan prijave nuspojava i detekcije signala: Nema Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti: <i>A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital anomalies in offspring</i>

II.C Post-autorizacijski razvojni plan

II.C.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Skraćeni naziv studije:

Extended Joint DUS to address the effectiveness of the updated risk minimisation measures including PPP and to further characterize the prescribing patterns for valproate. (VALNAC09343)

Svrha studije:

Istraživanje korištenja lijekova za procjenu učinkovitosti novih mjera minimizacije rizika i daljnju karakterizaciju obrasca propisivanja valproata.

Skraćeni naziv studije:

Characterization of neurodevelopmental disorders in children exposed or unexposed in utero to valproate and/or other antiepileptic drug with long-term follow-up: retrospective study of multiple European data sources. (VALNAC09346)

Svrha studije:

Retrospektivna studija istraživanja rizika i tijeka neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz autističnog spektra i poremećaj pažnje s hiperaktivnošću u dojenčadi, djece i adolescenata izloženih *in utero* valproatu i drugim antiepilepticima, s dugoročnim praćenjem od rođenja (do maksimalno 17 godina starosti). Daljnji cilj je istražiti incidenciju i karakteristike manjih kongenitalnih malformacija kod djece izložene valproatu *in utero*.

Skraćeni naziv studije:

To evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital anomalies in offspring (Planirana)

Svrha studije:

Dodatno istražiti povezanost između izloženosti očeva valproatu i rizika od nastanka neurorazvojnih poremećaja (uključujući autizam) i kongenitalnih anomalija u potomka.

II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnom planu

Skraćeni naziv studije:

Health Care Professionals and Patients' perceptions, behaviours, perspectives, and barriers on the implementation of the new (2018) Risk Minimization Measures of valproate in Europe: A Qualitative Non-Interventional Post-Authorization Safety Study (PASS)

Svrha studije:

Istražiti prepreke i razloge nedovoljne usklađenosti s mjerama minimizacije rizika za valproat koje su identificirali (i) zdravstveni djelatnici koji propisuju ili izdaju valproat i (ii) žene reproduktivne dobi / trudnice / adolescentice liječene valproatom u Europi.