

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата и спонтанни съобщения за очни малформации по време на експозиция *in utero*, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между валпроат и очни малформации е установена. Отбелязани са 23 случая на ретинална гънка/ретинална розетка/колобома на ретината и колобома при деца с експозиция *in utero* на валпроат. Всички случаи са били сериозни. В повечето случаи валпроат е използван като монотерапия и дневната доза валпроат, използвана от майките, не надвишава терапевтичния дозов диапазон. При 22/23 (95,7%) от случаите са съобщени свързани вродени малформации, включително 13 случая, съобщаващи за фетален антиконвулсивен синдром. Описанията на събитията, предоставени за 23-те случая, показват, че 18 от случаите са настъпили при деца с лицеви дисморфизъм/дисморфизъм. PRAC заключава, че продуктовата информация (КХП, точка 4.6 и листовка, точка 2) на продуктите, съдържащи валпроат, трябва да бъде съответно изменена.

Освен това, с оглед на наличните данни, включително 2 случая, съобщаващи за серумни нива на валпроат и липса на контрол на гърчовете, когато валпроат е прилаган при пациенти на хемодиализа, PRAC счита, че кумулативните доказателства са достатъчни, за да се включи предупреждение в КХП, точка 4.2, че при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност може да се наблюдава липса на ефект от лекарството, когато са на хемодиализа.

Освен това, в съответствие с информацията, предоставена в КХП точка 5.3 на други антиепилептични лекарства, PRAC се съгласява да включи информация относно находки в тестисите при употреба на валпроат при възрастни и ювенилни лабораторни животни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Експозицията *in utero* на валпроат може също да доведе до увреждане на слуха или глухота поради малформации на ушите и/или носа (вторичен ефект) и/или директен токсичен ефект върху слуховия апарат. Случаите описват както едностранна, така и двустранна глухота или увреждане на слуха. Не за всички случаи са съобщени резултати. Когато са съобщени резултати, в по-голямата част от случаите не се наблюдава възстановяване.

Експозиция *in utero* на валпроат може да доведе до очни малформации (включително колобома, микрофталмия), които се съобщават във връзка с други вродени малформации. Тези очни малформации могат да засегнат зрението.

Листовка, точка 2:

Рисковете от валпроат, когато се прилага по време на бременност (независимо от заболяването, за което се използва валпроат):

- Говорете с Вашия лекар незабавно, ако планирате да имате бебе, или сте бременна.
- Валпроат носи риск, ако се приема по време на бременност. Колкото по-висока е дозата, толкова по-високи са рисковете, но всички дози носят риск.
- Това лекарство може да причини сериозни вродени дефекти и може да повлияе на начина, по който се развива детето, докато расте. **Най-често съобщаваните вродени дефекти, които са съобщени, включват спина бифида (нарушение в развитието на костите на гръбначния стълб); лицеви и черепни малформации; малформации на сърцето, бъбреците, пикочните пътища и половите органи; дефекти на крайниците и множество свързани малформации, засягащи няколко органа и части на тялото. Вродените дефекти могат да доведат до увреждания, които може да са тежки.**
- Проблеми със слуха или глухота са съобщени при деца, изложени на валпроат по време на бременността.
- **Има съобщения за очни малформации при деца, изложени на валпроат по време на бременността във връзка с други вродени малформации. Тези очни малформации могат да засегнат зрението.**
- Ако приемате валпроат по време на бременността, при Вас рискът да родите дете с вродени дефекти, които изискват медицинско лечение, е по-висок отколкото при другите жени. [...].

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

При пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата или увеличаване на дозата при пациенти на хемодиализа. <активното вещество> се отделя при диализа (вж. точка 4.9). Дозировката трябва да се променя според клиничното проследяване на пациента (вж. точка 4.4).

Листовка, точка 3. Как да <приемате> X

Пациенти с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да реши да коригира дозата Ви.

Кратка характеристика на продукта

- Точка 5.3

В проучвания за токсичност при многократно прилагане са съобщени тестикуларна дегенерация/атрофия или нарушения в сперматогенезата и намаляване на теглото на тестисите при възрастни плъхове и кучета след перорално приложение в дози съответно 1 250 mg/kg/ден и 150 mg/kg/ден.

При ювенилни плъхове намаляване на теглото на тестисите е наблюдавано само при дози, надвишаващи максималната поносима доза (от 240 mg/kg/ден при интраперитонеално или интравенозно приложение), без свързани хистопатологични промени. Не са наблюдавани ефекти върху мъжките репродуктивни органи при поносими дози (до 90 mg/kg/ден). Въз основа на тези данни ювенилните животни не се считат за по-податливи по отношение на находки в тестисите, в сравнение с възрастните. Значението на находките в тестисите за педиатричната популация не е известно.

В проучване за фертилитета при плъхове, валпроат в дози до 350 mg/kg/дневно не повлиява репродуктивната функция при мъжките индивиди. Въпреки това инфертилитет при мъже е идентифициран като нежелана реакция при хората (вж. точки 4.6. и 4.8).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	октомври 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	28 ноември 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	27 януари 2022 г.