

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/ zu den PSURs für Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismutvalproat, Calciumvalproat, Magnesiumvalproat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der vorliegenden Daten über Augenfehlbildungen nach Exposition in utero aus der Literatur und aus Spontanberichten hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Valproat und Augenfehlbildungen für erwiesen. Es gab 23 Fälle von Netzhautfalten/Netzhautrosetten/Netzhautkolobom und Kolobom bei Kindern, die in utero Valproat ausgesetzt waren. Alle Fälle waren schwerwiegend. In den meisten Fällen wurde Valproat als Monotherapie eingesetzt, und die von den Müttern verwendete tägliche Valproat-Dosis überschritt nicht den therapeutischen Dosisbereich. In 22/23 Fällen (95,7 %) wurden assoziierte kongenitale Fehlbildungen festgestellt, darunter 13 Fälle mit fetalem Antiepileptika-Syndrom. Aus den Berichten über die 23 Fälle geht hervor, dass 18 der Fälle bei Kindern mit Gesichtsdysmorphismus/Dysmorphismus auftraten. Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die Produktinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage Abschnitt 2) von valproathaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Zudem hält der PRAC in Anbetracht der verfügbaren Daten, darunter zwei Fälle, in denen über Valproat-Serumspiegel und mangelnde Anfallskontrolle bei der Verabreichung von Valproat an Patienten unter Hämodialyse berichtet wurde, die kumulativen Erkenntnisse für ausreichend, um in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einen Warnhinweis aufzunehmen, dass bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium die Wirkung des Arzneimittels ausbleiben könnte, wenn sie eine Hämodialyse erhalten.

Darüber hinaus stimmt der PRAC in Übereinstimmung mit den Informationen in Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Antiepileptika zu, einen Wortlaut über Hodenbefunde bei der Anwendung von Valproat bei adulten und juvenilen Versuchstieren aufzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismutvalproat, Calciumvalproat, Magnesiumvalproat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismutvalproat, Calciumvalproat, Magnesiumvalproat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismutvalproat, Calciumvalproat, Magnesiumvalproat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu Hörstörungen oder Taubheit führen durch Fehlbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion. Es wurden Fälle sowohl mit unilateraler als auch mit bilateraler Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Über den Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Wenn dazu berichtet wurde, erfolgte bei der Mehrzahl der Fälle keine Wiederherstellung.

**Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat zu Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus) führen, die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.**

### Packungsbeilage Abschnitt 2:

Unterabschnitt: „Schwangerschaft <und> <, > Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>“

Risiken von Valproat bei <Einnahme> <Anwendung> während der Schwangerschaft (unabhängig von der Erkrankung, wegen der Valproat angewendet wird)

- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger sind.
- Valproat birgt ein Risiko, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Je höher die Dosis, desto höher das Risiko, es sind jedoch alle Dosen risikobehaftet.
- Das Arzneimittel kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und die Entwicklung des Kindes während des Wachstums beeinträchtigen. Zu den **am häufigsten gemeldeten beobachteten** Geburtsfehlern zählen Spina bifida (bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht normal ausgebildet sind), Gesichts- und Schädeldeformationen, Fehlbildungen des Herzens, der Nieren, der Harnwege, der Sexualorgane, ~~sowie~~ Gliedmaßendefekte **sowie mehrere damit verbundene Fehlbildungen, die mehrere Organe und Körperteile betreffen.** **Geburtsfehler können zu Behinderungen führen, die schwerwiegend sein können.**
- Über Hörprobleme oder Taubheit wurde bei Kindern berichtet, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.
- **Bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, wurden Fehlbildungen der Augen in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen festgestellt. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.**
- Wenn Sie Valproat während der Schwangerschaft <einnehmen> <anwenden>, haben Sie ein höheres Risiko als andere Frauen, ein Kind mit Geburtsfehlern zu bekommen, die eine medizinische Behandlung erfordern. [...].

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Patienten mit Niereninsuffizienz

**Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es erforderlich sein, die Dosis zu verringern, oder bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, die Dosis zu erhöhen. < Wirkstoff > ist dialysierbar**

(siehe Abschnitt 4.9). Die Dosierung sollte entsprechend der klinischen Überwachung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage Abschnitt 3. Wie ist X <einzunehmen> <anzuwenden>?

### Patienten mit Nierenproblemen

Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, Ihre Dosierung anzupassen.

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 5.3

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei erwachsenen Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 1.250 mg/kg/Tag bzw. 150 mg/kg/Tag Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese und eine Abnahme des Hodengewichts festgestellt.

Bei jungen Ratten wurde eine Abnahme des Hodengewichts nur bei Dosen beobachtet, die die maximal tolerierte Dosis überstiegen (ab 240 mg/kg/Tag durch intraperitoneale oder intravenöse Verabreichung), ohne dass damit histopathologische Veränderungen einhergingen. Bei tolerierbaren Dosen (bis zu 90 mg/kg/Tag) wurden keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt. Auf der Grundlage dieser Daten wurden jugendliche Tiere nicht als anfälliger für Hodenbefunde angesehen als erwachsene Tiere. Die Relevanz der Hodenbefunde für die pädiatrische Bevölkerung ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten veränderte Valproat in einer Dosierung von bis zu 350 mg/kg/Tag die männliche Fortpflanzungsleistung nicht. Allerdings wurde männliche Unfruchtbarkeit als unerwünschte Wirkung beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitt 4.6 und 4.8).

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

|                                                                                                                                              |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im Oktober 2021 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 28. 11. 2021                     |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 27. 01. 2022                     |