

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό νάτριο, το valproate rinoxil, το βαλπροϊκό ημινάτριο, το βαλπρομίδιο, το βαλπροϊκό βισμούθιο, το βαλπροϊκό ασβέστιο και το βαλπροϊκό μαγνήσιο, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με οφθαλμικές δυσπλασίες κατά την ενδομήτρια έκθεση από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι τεκμηριώνεται η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στο βαλπροϊκό και στις οφθαλμικές δυσπλασίες. Παρατηρήθηκαν 23 περιπτώσεις πτυχών του αμφιβληστροειδούς/ροζετών του αμφιβληστροειδούς/κολοβωμάτων του αμφιβληστροειδούς και κολοβωμάτων σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε βαλπροϊκό *ενδομητρίως*. Όλες οι περιπτώσεις ήταν σοβαρές. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το βαλπροϊκό χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία και η ημερήσια δόση του βαλπροϊκού που χρησιμοποιήθηκε από τις μητέρες δεν υπερέβαινε το εύρος της θεραπευτικής δοσολογίας. Σε 22 από τις 23 (95,7%) περιπτώσεις αναφέρθηκαν σχετικές συγγενείς δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένων 13 περιπτώσεων που ανέφεραν εμβρυϊκό αντισπασμωδικό σύνδρομο. Οι λεπτομερείς περιγραφές που παρασχέθηκαν για τις 23 περιπτώσεις δείχνουν ότι 18 από τις περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε παιδιά με δυσμορφία του προσώπου/δυσμορφία. Η PRAC καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.6 της ΠΧΠ και παράγραφος 2 του ΦΟΧ) των προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Επιπλέον, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων 2 περιπτώσεων στις οποίες αναφέρονται τα επίπεδα του βαλπροϊκού στον ορό και μη επίτευξη ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων κατά τη χορήγηση βαλπροϊκού σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, η PRAC θεωρεί τα σωρευτικά στοιχεία επαρκή ώστε να συμπεριληφθεί μία προειδοποίηση στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ που θα αναφέρει ότι στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ενδέχεται να μην παρατηρηθεί επίδραση του φαρμάκου όταν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Επιπλέον, σε συμφωνία με τις πληροφορίες που παρέχονται στην παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ άλλων ΑΕΦ, η PRAC συμφωνεί να συμπεριληφθεί κείμενο σχετικά με τα ευρήματα στους όρχεις από τη χρήση βαλπροϊκού σε ενήλικα και νεαρά πειραματόζωα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό νάτριο, το valproate rinoxil, το βαλπροϊκό ημινάτριο, το βαλπρομίδιο, το βαλπροϊκό βισμούθιο, το βαλπροϊκό ασβέστιο και το βαλπροϊκό μαγνήσιο, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο, valproate rinoxil, βαλπροϊκό ημινάτριο, βαλπρομίδιο, βαλπροϊκό βισμούθιο, βαλπροϊκό ασβέστιο ή βαλπροϊκό μαγνήσιο παραμένει αμετάβλητη υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο, valproate rinoxil, βαλπροϊκό ημινάτριο, βαλπρομίδιο, βαλπροϊκό βισμούθιο, βαλπροϊκό ασβέστιο ή

βαλπροϊκό μαγνήσιο και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ
Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Η έκθεση στο βαλπροϊκό *ενδομητρίως* μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξασθένιση της ακοής ή κώφωση λόγω δυσπλασίας του ωτός και/ή της ρινός (δευτερογενής επίδραση) και/ή άμεσης τοξικότητας στη λειτουργία της ακοής. Στις περιπτώσεις περιγράφεται μονόπλευρη και αμφοτερόπλευρη κώφωση ή διαταραχή της ακοής. Δεν αναφέρθηκαν οι εκβάσεις για όλες τις περιπτώσεις. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων στις οποίες αναφέρθηκε η έκβαση δεν αποκαταστάθηκαν.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ενδέχεται να προκαλέσει οφθαλμικές δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων κολοβωμάτων, μικρόφθαλμου) που έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Αυτές οι οφθαλμικές δυσπλασίες ενδέχεται να επηρεάσουν την όραση.

ΦΟΧ παράγραφος 2:

Οι κίνδυνοι του βαλπροϊκού όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ανεξάρτητα από τη νόσο για την οποία χρησιμοποιείται το βαλπροϊκό):

- Απευθυνθείτε αμέσως τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ή εάν είστε έγκυος.
- Το βαλπροϊκό ενέχει κίνδυνο εάν ληφθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όσο υψηλότερη είναι η δόση, τόσο μεγαλύτεροι είναι οι κίνδυνοι, αν και όλες οι δόσεις ενέχουν κίνδυνο.
- Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες και μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο ανάπτυξης του παιδιού καθώς μεγαλώνει. **Οι πιο συχνά αναφερόμενες γενετικές ανωμαλίες που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν τη δισχιδή ράχη (κατά την οποία τα οστά της σπονδυλικής στήλης δεν έχουν αναπτυχθεί σωστά), δυσμορφίες του προσώπου και του κρανίου, δυσμορφίες της καρδιάς, των νεφρών, του ουροποιητικού συστήματος και των γενετικών οργάνων, ανωμαλίες των άκρων και πολλαπλές σχετιζόμενες δυσπλασίες που προσβάλλουν διάφορα όργανα και μέρη του σώματος. Οι γενετικές ανωμαλίες μπορεί να προκαλέσουν αναπηρίες, οι οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές.**
- Έχουν αναφερθεί προβλήματα ακοής ή κώφωση σε παιδιά που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- **Οφθαλμικές δυσπλασίες έχουν αναφερθεί σε παιδιά που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Αυτές οι οφθαλμικές δυσπλασίες ενδέχεται να επηρεάσουν την όραση.**
- Εάν λάβετε βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο, σε σύγκριση με άλλες γυναίκες, να αποκτήσετε παιδί με γενετικές ανωμαλίες για τις οποίες απαιτείται ιατρική αντιμετώπιση. [...].

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.2

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια να μειωθεί η δοσολογία ή να αυξηθεί η δοσολογία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το < δραστική ουσία> μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 4.9). Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με την κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

ΦΟΧ παράγραφος 3. Πώς να <πάρετε> το Χ

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας.

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 5.3

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων αναφέρθηκαν εκφύλιση/ατροφία των όρχεων ή ανωμαλίες στη σπερματογένεση και μείωση του βάρους των όρχεων σε ενήλικους αρουραίους και σκύλους μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων των 1.250 mg/kg/ημέρα και 150 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Σε νεαρούς αρουραίους, μείωση του βάρους των όρχεων παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που υπερβαίνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση (από 240 mg/kg/ημέρα μέσω της ενδοπεριτοναϊκής ή της ενδοφλέβιας οδού) και χωρίς σχετιζόμενες ιστοπαθολογικές μεταβολές. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών σε ανεκτές δόσεις (έως 90 mg/kg/ημέρα). Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα ζώα νεαρής ηλικίας δεν θεωρήθηκαν πιο ευάλωτα όσον αφορά τα ευρήματα σχετικά με τους όρχεις σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα. Η σημασία των ευρημάτων σχετικά με τους όρχεις για τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Σε μία μελέτη της γονιμότητας σε αρουραίους, το βαλπροϊκό σε δόσεις έως και 350 mg/kg/ημέρα δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών. Ωστόσο, η ανδρική στειρότητα έχει αναγνωριστεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (βλ. παραγράφους 4.6 και 4.8).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο του 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	28 Νοεμβρίου 2021