Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuth, valproato cálcico, valproato magnésico, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre malformaciones oculares durante la exposición intrauterina de la literatura y los informes espontáneos, el PRAC considera que se ha establecido una relación causal entre valproato y malformación ocular. Se observaron 23 casos de pliegue retiniano / roseta retiniana / coloboma retiniano y coloboma en niños expuestos a valproato en el útero. Todos los casos fueron graves. En la mayoría de los casos, el valproato se utilizó como monoterapia y la dosis diaria de valproato utilizada por las madres no excedió el rango de dosis terapéuticas. En 22/23 (95,7%) casos se notificaron malformaciones congénitas asociadas, incluidos 13 casos que informaron síndrome fetal por anticonvulsivos. Las narrativas proporcionadas para los 23 casos indican que 18 de los casos ocurrieron en niños con dismorfismo / dismorfismo facial. El PRAC concluye que la información del producto (sección 4.6 del RCP y sección 2 del Prospecto) de los productos que contienen valproato debe modificarse en consecuencia.

Además, en vista de los datos disponibles, incluidos 2 casos que informaron sobre los niveles séricos de valproato y la falta de control de las convulsiones cuando se administró valproato en pacientes en hemodiálisis, el PRAC considera que la evidencia acumulada es suficiente para incluir una advertencia en la sección 4.2 de la ficha técnica de que los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal puede experimentar una falta de efecto del medicamento cuando reciben hemodiálisis.

Además, de acuerdo con la información proporcionada en la sección 5.3 del RCP de otros medicamentos antiepilépticos, el PRAC acuerda incluir una redacción sobre los hallazgos testiculares del uso de valproato en animales de laboratorio adultos y jóvenes.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuth, valproato cálcico, valproato magnésico, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuth, valproato cálcico, valproato magnésico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuth, valproato cálcico, valproato magnésico y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6

La exposición al valproato en el útero también puede ocasionar discapacidad auditiva o sordera debido a malformaciones del oído y/o la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o discapacidad auditiva unilateral y bilateral. No se reportaron los desenlaces para todos los casos. Cuando se reportaron los desenlaces, la mayoría de los casos no se recuperaron.

La exposición en el útero al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar a la visión.

Prospecto sección 2:

Riesgos del valproato cuando se toma durante el embarazo (independientemente de la enfermedad para la que use valproato):

- * Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada.
- * Valproato conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo.
- * Puede causar defectos graves de nacimiento y puede afectar a la forma en la que el niño se desarrolla y crece. Los defectos de nacimiento **notificados con mayor frecuencia** ~~que se han notificado~~ incluyen *espina bífida* (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara; del corazón, del riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales; defectos de las extremidades **y múltiples malformaciones asociadas que afectan a varios órganos y partes del cuerpo. Los defectos de nacimiento pueden resultar en discapacidades que pueden ser graves.**
- * Se han informado problemas de audición o sordera en niños expuestos al valproato durante el embarazo.
- * **Se han notificado malformaciones oculares en niños expuestos a valproato durante el embarazo en asociación con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.**
- * Si toma valproato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras mujeres de tener un niño con defectos de nacimiento que requiera tratamiento médico. [...].

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2

En pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis o aumentar la dosis en pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable (ver sección 4.9). La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente (ver sección 4.4).

Prospecto sección 3: Cómo tomar X

Pacientes con problemas renales

Su médico puede decidir ajustar su dosis.

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 5.3

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se notificaron degeneración / atrofia testicular o anomalías en la espermatogénesis y una disminución del peso de los testículos en ratas y perros adultos después de la administración oral a dosis de 1250 mg / kg / día y 150 mg / kg / día, respectivamente.

En ratas jóvenes, solo se observó una disminución del peso de los testículos a dosis superiores a la dosis máxima tolerada (a partir de 240 mg / kg / día por vía intraperitoneal o intravenosa) y sin cambios histopatológicos asociados. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos a dosis toleradas (hasta 90 mg / kg / día). Según estos datos, los animales jóvenes no se consideraron más susceptibles a los hallazgos testiculares que los adultos. Se desconoce la relevancia de los hallazgos testiculares para la población pediátrica.

En un estudio de fertilidad en ratas, el valproato a dosis de hasta 350 mg / kg / día no alteró el rendimiento reproductivo masculino. Sin embargo, la infertilidad masculina se ha identificado como un efecto adverso en humanos (ver secciones 4.6 y 4.8).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Octubre 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	28 November 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	27 January 2022