

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, seminatriumvalproaattia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia ja magnesiumvalproaattia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaanisti ilmoitetuista tapauksista saatavilla olevat tiedot, jotka koskevat silmien epämuodostumia kohdussa altistuneilla lapsilla, PRAC katsoo, että valproaatin ja silmien epämuodostumien välinen syy-yhteys on vahvistettu. Valproaatille kohdussa altistuneilla lapsilla todettiin 23 tapauksessa verkkokalvon poimu / verkkokalvon rosettimuutos / verkkokalvon kolobooma tai kolobooma. Kaikki tapaukset olivat vakavia. Useimmissa tapauksissa valproaattia oli käytetty monoterapiana, eikä äitien käyttämä valproaattiannos ylittänyt terapeutista annosaluetta. 22 tapauksessa 23:sta (95,7 %) ilmoitettiin myös muita synnynnäisiä epämuodostumia, ja näistä 13 tapauksessa ilmoitettiin sikiön antikonvulsanttioireyhtymä. Näihin 23 tapaukseen liittyvien narratiivien perusteella 18 tapauksessa lapsella oli kasvojen dysmorfia/dysmorfia. PRAC katsoo, että valproaattia sisältävien valmisteiden tuotetietoja (valmisteyhteenvedon kohtaa 4.6 ja pakkausselosteen kohtaa 2) on muutettava vastaavasti.

Saatavilla olevien tietojen perusteella, huomioiden 2 tapausta, joissa ilmoitettiin seerumin valproaattipitoisuuksista ja puutteellisesta kohtausten estosta, kun valproaattia annettiin hemodialyysihoidossa oleville potilaille, PRAC katsoo myös, että kumulatiivinen näyttö riittää varoituksen lisäämiseen valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2: loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lääkkeen teho voi jäädä riittämättömäksi hemodialyysin aikana.

Lisäksi sen mukaisesti, mitä toisen epilepsialääkkeen valmisteyhteenvedon kohdassa 5.3 kerrotaan, PRAC hyväksyy sen, että valmisteyhteenvedoon lisätään tekstiä, joka koskee valproaattia saaneilla aikuisilla ja nuorilla laboratorioeläimillä havaittuja kiveksiin liittyviä löydöksiä.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, seminatriumvalproaattia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia ja magnesiumvalproaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, seminatriumvalproaattia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia tai magnesiumvalproaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, seminatriumvalproaattia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia tai magnesiumvalproaattia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos tällaisia valmisteita käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6

Valproaatille altistuminen kohdussa saattaa myös johtaa kuulon heikentymiseen tai kuurouteen korvien ja/tai nenän epämuodostumien (sekundäärinen vaikutus) ja/tai kuuloon kohdistuvan suoran toksisuuden vuoksi. Tapauksissa on kuvattu sekä toispuolista että molemminpuolista kuuroutta tai kuulon heikentymistä. Kaikkien tapausten lopputuloksia ei ole raportoitu. Raportoiduissa lopputuloksissa suurin osa tapauksista oli korjautumattomia.

Valproaatille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa silmien epämuodostumia (muun muassa kolobooma, mikroftalmia), joiden yhteydessä on ilmoitettu myös muita synnynnäisiä epämuodostumia. Nämä silmien epämuodostumat saattavat heikentää näkökykyä.

Pakkausselosteen kohta 2:

Riskit, jos valproaattia käytetään raskauden aikana (riippumatta sairaudesta, johon valproaattia käytetään):

- Kerro lääkärille välittömästi, jos suunnittelet raskautta tai olet raskaana.
- Valproaatin käyttö raskauden aikana sisältää riskin. Riski kasvaa annoksen suurentuessa, mutta kaikki annokset sisältävät riskin.
- Se voi aiheuttaa vakavia synnynnäisiä poikkeavuuksia ja vaikuttaa lapsen kasvun aikaiseen kehitykseen. **Yleisimmin r**Raportoituja synnynnäisiä poikkeavuuksia ovat selkärankahalkio (jossa selkärangan luut eivät ole kehittyneet kunnolla), kasvojen ja kallon epämuodostumat, sydämen, munuaisten, virtsateiden ja sukupuolielinten epämuodostumat, raajojen puutteet **ja useat toisiinsa liittyvät epämuodostumat, jotka vaikuttavat useisiin elimiin ja kehonosiin. Synnynnäiset poikkeavuudet saattavat johtaa vammoihin, jotka saattavat olla vaikeita.**
- Valproaatille raskauden aikana altistuneilla lapsilla on raportoitu kuulo-ongelmia ja kuuroutta.
- **Valproaatille raskauden aikana altistuneilla lapsilla on ilmoitettu silmien epämuodostumia ja muita samanaikaisia synnynnäisiä epämuodostumia. Nämä silmien epämuodostumat saattavat heikentää näkökykyä.**
- Jos käytät valproaattia raskauden aikana, sinulla on muihin naisiin verrattuna suurempi riski saada lapsi, jolla on lääketieteellistä hoitoa vaativia synnynnäisiä poikkeavuuksia. [...].

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.2

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen pienentäminen saattaa olla tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tai annostuksen suurentaminen saattaa olla tarpeen hemodialyysihoidossa olevilla potilailla. <vaikuttava aine> poistuu dialyysissä (ks. kohta 4.9). Annostusta on muutettava potilaan kliinisen tilan seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Pakkausselosteen kohta 3: Miten X-valmistetta <otetaan>

Potilaat, joilla on munuaisen vajaatoiminta

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi.

Valmisteyhteenveto

- Kohta 5.3

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa ilmoitettiin kivesten degeneraatiota/atrofiaa tai spermatogeneesin poikkeamia ja kivesten painon pienenemistä aikuisilla rotilla, joille valmistetta oli annettu suun kautta annostuksella 1 250 mg/kg/vrk ja aikuisilla koirilla, joille valmistetta oli annettu annostuksella 150 mg/kg/vrk.

Nuorilla rotilla kivesten painon pienenemistä havaittiin vain annoksilla, jotka olivat suurempia kuin suurin siedetty annos (240 mg/kg/vrk intraperitoneaalisesti tai laskimonsisäisesti annettuna), eikä niihin liittynyt histopatologisia muutoksia. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu siedetyillä annoksilla (enintään 90 mg/kg/vrk). Näiden tietojen perusteella nuoria eläimiä ei pidetty alttiimpina kiveksiin liittyville löydöksille kuin aikuisia eläimiä. Kiveksiin liittyvien löydösten merkitystä pediatriksille potilaille ei tiedetä.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä arvioineessa tutkimuksessa enintään annoksella 350 mg/kg/vrk annettu valproaatti ei vaikuttanut urosten lisääntymiskykyyn. Miesten hedelmättömyys on kuitenkin tunnistettu haittavaikutukseksi ihmisillä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28.11.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	27.1.2022