

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat, magnezijev valproat, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke dostupne iz literature i spontanijih prijava o malformacijama oka tijekom izlaganja valproatu *in utero*, PRAC smatra da je utvrđena uzročno-posljedična povezanost između valproata i malformacije oka. Zabilježena su 23 slučaja retinalnog nabora/retinalne rozete/retinalnog koloboma i koloboma u djece koja su bila izložena valproatu *in utero*. Svi su slučajevi bili ozbiljni. U većini slučajeva valproat je primjenjivan kao monoterapija, a dnevna doza valproata koju su uzimale majke nije prelazila terapijski raspon doza. U 22/23 (95,7 %) slučajeva prijavljene su kongenitalne malformacije povezane s primjenom valproata, uključujući 13 slučajeva u kojima je prijavljen fetalni antikonvulzivni sindrom. Opisi dostavljeni za ta 23 slučaja ukazuju na to da je 18 slučajeva zabilježeno kod djece s dismorfizmom ili dismorfizmom lica. PRAC je zaključio da u skladu s time treba ažurirati informacije o lijeku (dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka i dio 2. upute o lijeku) za lijekove koji sadrže valproat.

Dodatno, s obzirom na dostupne podatke, uključujući 2 slučaja u kojima su prijavljene razine valproata u serumu i nedostatak kontrole napadaja kada se valproat primjenjivao u bolesnika na hemodijalizi, PRAC smatra da su kumulativni dokazi dovoljni da se u dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka doda upozorenje da kod bolesnika u završnom stadiju zatajenja bubrega koji su na hemodijalizi učinak lijeka može izostati.

Nadalje, u skladu s podacima navedenim u dijelu 5.3 sažetka opisa svojstava lijeka drugih antiepileptika, PRAC je suglasan da se doda tekst o nalazima testisa nakon primjene valproata u odraslih i mladunčadi laboratorijskih životinja.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat, magnezijev valproat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat, magnezijev valproat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat, magnezijev valproat trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6

Izlaganje valproatu *in utero* također može dovesti do oštećenja sluha ili gluhoće uslijed oštećenja uha i/ili nosa (sekundarni učinak) i/ili izravne toksičnosti na funkciju sluha. Opisani su slučajevi jednostrane i obostrane gluhoće ili oštećenje sluha. Ishodi nisu prijavljeni za sve slučajeve. Kada su ishodi prijavljeni, u većini slučajeva nije došlo do oporavka.

Izlaganje valproatu *in utero* može dovesti do malformacija oka (uključujući kolobome, mikroftalmos) koje su prijavljene zajedno s drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.

Dio 2. Upute o lijeku:

Rizici valproata kad se uzima tijekom trudnoće (bez obzira na bolest za koju se koristi valproat):

- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako ste trudni ili planirate imati dijete.
- Valproat nosi rizike ako se uzima u trudnoći. Što je veća doza, veći su i rizici, ali sve doze sa sobom nose rizik uključujući i kada se valproat primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.
- Može uzrokovati ozbiljne urođene mane i utjecati na fizički i mentalni razvoj djeteta dok raste nakon rođenja. **Najčešće p**~~P~~**prijavljene urođene mane uključuju rascjep kralježnice (spina bifida; stanje kod kojega kosti kralježnice nisu pravilno razvijene); malformacije (poremećaj oblika) lica i lubanje; malformacije srca, bubrega, mokraćnih putova i spolnih organa; oštećenje udova i više povezanih malformacija koje utječu na nekoliko organa i dijelova tijela. Urođene mane mogu dovesti do invaliditeta koji može biti ozbiljan.**
- Kod djece izložene valproatu tijekom trudnoće zabilježeni su problemi sa sluhom ili gluhoća.
- **U djece izložene valproatu tijekom trudnoće prijavljene su malformacije oka koje su povezane s drugim urođenim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.**
- Ako uzimate valproat tijekom trudnoće, kod Vas postoji veći rizik, nego kod drugih žena, da ćete roditi dijete s urođenim manama koje će trebati liječiti. [...].

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti potrebno smanjiti dozu, ili povećati dozu u bolesnika na hemodijalizi. Valproat se može dijalizirati (vidjeti dio 4.9). Doziranje treba prilagoditi u skladu s kliničkim praćenjem bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Dio 3. Upute o lijeku: Kako uzimati Depakine Chrono?

Oštećenje funkcije bubrega

Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi dozu.

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 5.3

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, kod odraslih štakora i pasa nakon oralne primjene lijeka u dozama od 1250 mg/kg/dan, odnosno 150 mg/kg/dan, prijavljene su degeneracija/atrofija testisa ili abnormalnosti spermatogeneze te smanjenje težine testisa.

U mladunčadi štakora smanjenje težine testisa prijavljeno je samo pri dozama koje su premašile maksimalnu toleriranu dozu (od 240 mg/kg/dan intraperitonealnim ili intravenskim putem) i bez povezanih histopatoloških promjena. Nisu zabilježeni učinci na muške reproduktivne organe pri toleriranim dozama (do 90 mg/kg/dan). Na temelju ovih podataka, mladunčad životinja nije smatrana podložnijima za nalaze na testisima od odraslih. Relevantnost nalaza na testisima za pedijatrijsku populaciju nije poznata.

U ispitivanju plodnosti na štakorima, valproat u dozama do 350 mg/kg/dan nije promijenio reproduktivnu sposobnost mužjaka. Međutim, muška neplodnost identificirana je kao neželjeni učinak kod ljudi (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. studenog 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	27. siječnja 2022.