

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a valproinsavra, nátrium-valproátra, valproát-pivoxilra, valproát-szeminátriumra, valpromidra, valproát-bizmutra, kalcium-valproátra, magnézium-valproátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat az *in utero* expozíció során kialakuló szemrendellenességeket illetően, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a valproát alkalmazása és a szemrendellenességek kialakulása közötti ok-okozati összefüggés megalapozott. 23, retina redő/retina rozetta/retina coloboma és coloboma esetet észleltek az *in utero* valproátnak kitett gyermekeknél. Minden eset súlyos volt. Az esetek többségében a valproátot monoterápiában alkalmazták, és az anyáknál a valproát napi dózisa nem haladta meg a terápiás dózistartományt. Az elváltozásokat 22/23 (95,7%) esetben más veleszületett rendellenességgel összefüggésben jelentették, beleértve 13, magzati antikonvulzív szindróma esetet is. A 23 eset értelmező magyarázata kitér arra, hogy az esetek közül 18-at olyan gyermekeknél észlelték, akiknél facialis dysmorphia/dysmorphia is fennállt. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a valproátot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó kísérőiratokat (alkalmazási előírás 4.6. pont és betegájékoztató 2. pont) ennek megfelelően módosítani kell.

Ezenkívül, figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat, beleértve azt a két esetet is, amelyek a valproát-szérumszintekről és a rohamkontroll hiányáról számoltak be valproáttal kezelt, hemodialízisben részesülő betegeknél, a PRAC úgy véli, hogy az összesített bizonyíték elegendő ahhoz, hogy figyelmeztetés kerüljön az alkalmazási előírás 4.2 pontjába arra vonatkozóan, hogy a hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél előfordulhat a gyógyszer hatásának elmaradása.

Ezen túlmenően, a PRAC egyetért azzal, hogy az egyéb mellékhatásokra vonatkozó információkkal összhangban az alkalmazási előírás 5.3 pontja tartalmazza a valproát alkalmazásának herékre gyakorolt hatását felnőtt és fiatal laboratóriumi állatoknál.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A valproinsavra, nátrium-valproátra, valproát-pivoxilra, valproát-szeminátriumra, valpromidra, valproát-bizmutra, kalcium-valproátra, magnézium-valproátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a valproinsavat, nátrium-valproátot, valproát-pivoxilt, valproát-szeminátriumot, valpromidot, valproát-bizmutot, kalcium-valproátot, magnézium-valproátot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, valproinsavat, nátrium-valproátot, valproát-pivoxilt, valproát-szeminátriumot, valpromidot, valproát-bizmutot, kalcium-valproátot, magnézium-valproátot tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezve vannak, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.6 pont

In utero valproát-expozíció halláskárosodást vagy süketiséget is okozhat a fül- és/vagy orrmalformációk (másodlagos hatás), és/vagy a hallásfunkciót érintő közvetlen toxikus hatás miatt. Az esetek egyoldali és kétoldali süketiségről vagy halláskárosodásról egyaránt beszámolnak. Nem minden esetben számoltak be a károsodás kimeneteléről. Amennyiben a jelentések tartalmazták a károsodások kimenetelét, az esetek többségében ezek a rendellenességek maradandóak voltak.

In utero valproát-expozíció veleszületett szemrendellenességeket okozhat (beleértve a colobomát, microphthalmiát), amelyeket más veleszületett rendellenességekkel együtt jelentettek. Ezek a szemrendellenességek befolyásolhatják a látást.

Betegtájékoztató 2. pont

A terhesség alatt alkalmazott valproát okozta kockázatok (függetlenül attól a betegségtől, amelyre a valproátot alkalmazzák):

- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha gyermeket szeretne vagy ha terhes.
- A valproát kockázattal jár, ha a terhesség alatt szedik. Minél nagyobb az adag, annál nagyobb a kockázat, habár minden adag kockázatot jelent.
- Súlyos veleszületett fejlődési rendellenességeket okozhat és befolyásolhatja a gyermek fejlődését. A **leggyakrabban jelentett** veleszületett fejlődési rendellenességek közé tartoznak a nyitott gerinc, ahol a gerinc csontjai nem megfelelően fejlődtek (szpina bifida); arc- és koponyafejlődési rendellenességek; a szív, a vese, a húgyutak és a nemi szervek fejlődési rendellenességei; végtagfejlődési rendellenességek, **és összetett fejlődési rendellenességek, amely több szervet és testrészt érintenek. A fejlődési rendellenességek akár súlyos fogyatékosághoz is vezethetnek.**
- Hallászavarokat vagy süketiség kialakulását jelentették olyan gyermekeknél, akiknek az édesanyját terhesség alatt valproáttal kezelték.
- **Szemrendellenességeket jelentettek a terhesség alatt valproáttal kezelt anyák gyermekeinél, más veleszületett rendellenességekkel együtt. Ezek a szemrendellenességek befolyásolhatják a látást.**
- Ha Ön valproátot szed a terhesség alatt, más nőkhez képest nagyobb Önnél annak a kockázata, hogy orvosi kezelést igénylő veleszületett fejlődési rendellenességgel születő gyermeke legyen. [...].

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

Károsodott vesefunkciójú betegeknél szükség lehet a dózis csökkentésére, vagy a dózis növelésére hemodializált betegeknél. A <hatóanyag> dializálható (lásd 4.9 pont). Az adagolást a beteg klinikai monitorozása alapján kell módosítani (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató 3. pont. Hogyan kell alkalmazni a <gyógyszer neve>?

Vesebetegségben szenvedő betegek

Kezelőorvosa módosíthatja az Ön adagját.

Alkalmazási előírás

- 5.3 pont

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban felnőtt patkányoknál 1250 mg/ttkg/nap, illetve kutyáknál 150 mg/ttkg/nap dózisú orális adagolást követően a herék degenerációját/atrófiáját vagy a spermatogenezis rendellenességeit és a herék súlyának csökkenését jelentették.

Fiatal patkányoknál a herék súlyának csökkenése csak a maximális tolerált dózist (240 mg/ttkg/nap intraperitonealis vagy intravenás alkalmazásnál) meghaladó dózisoknál volt megfigyelhető, és szövettani elváltozás nem volt jelen. Tolerált dózisok esetén (legfeljebb 90 mg/ttkg/nap) nem észleltek a hím reproduktív szervekre gyakorolt hatást. Ezen adatok alapján a fiatal állatokat nem tekintették fogékonyabbnak here elváltozásokra a felnőttekhez képest. A herék elváltozásainak relevanciája a gyermekpopulációban nem ismert.

Egy, patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban a valproát 350 mg/ttkg/nap dózisig nem változtatta meg a hím állatok reproduktív képességét. Ugyanakkor embereknél a férfi meddőséget nemkívánatos hatásként azonosították (lásd 4.6 és 4.8 pont).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. november 28.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022. január 27.