

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga úr birtum gögnum og aukaverkanatilkynningum um vansköpun augna við útsetningu í legi, telur PRAC að orsakasamband milli valpróats og vansköpunar augna hafi verið staðfest. Tuttugu og þrjú (23) tilvik sjónufellinga/sjónukrans/sjónuglufu og augnloksglufu hjá börnum sem útsett voru fyrir valpróati í legi voru skoðuð. Öll þessi tilvik voru alvarleg. Í meirihluta tilvikanna var valpróat notað eitt og sér og dagskammtur valpróats hjá móður var innan meðferðarskammtabils. Greint var frá 22/23 (95,7%) tilvikum meðfæddra vanskapana þ.m.t. 13 tilvik þar sem greint var frá fósturskemmum vegna krampaleysandi lyfja. Í 18 þessara 23 tilvika var um rangformun andlits/rangformun að ræða hjá börnum. PRAC dregur þá ályktun að uppfæra eigi lyfjaupplýsingar (kafla 4.6 í SmPC og kafla 2 í fylgiseðli) lyfja sem innihalda valpróat í samræmi við þetta.

Að auki var í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga greint frá 2 tilvikum valpróats í sermi og skorti á stjórn á flogum þegar valpróat var gefið sjúklingum í blóðskilun, PRAC telur að heildarvísbendingar nægi til þess að bæta varnaðarorðum við í kafla 4.2 í SmPC þess efnis að sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi geta upplifað verkunarleysi þegar þeir eru í blóðskilun.

Í samræmi við upplýsingar í kafla 5.3 í SmPC fyrir önnur krampaleysandi lyf fellst PRAC enn fremur á að bæta við upplýsingum um niðurstöður varðandi eistu við notkun valpróats hjá fullorðnum og stálpuðum tilraunadýrum.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)>

Samantekt á eiginleikum lyfs

- kafla 4.6

Útsetning fyrir valpróati í móðurkviði getur einnig valdið skertri heyrn eða heyrnarleysi vegna vanskapana í eyra og/eða nefi (afleidd áhrif) og/eða beinna eiturverkana á heyrn. Bæði er greint frá tilfellum heyrnarleysis eða heyrnarskerðingar á öðru eyra og báðum eyrum. Ekki var tilkynnt um útkomu í öllum tilfellum. Í flestum tilfellum þar sem tilkynnt var um útkomu var ekki um bata að ræða.

Útsetning fyrir valpróati í móðurkviði getur valdið vansköpun augna (m.a. augnloksglufu, smáeygð) sem greint hefur verið frá í tengslum við aðra meðfædda vansköpun. Þessi vansköpun á augum getur haft áhrif á sjón.

Fylgiseðill kafla 2

Áhætta vegna valpróats þegar það er tekið á meðgöngu (óháð sjúkdómnum sem valpróat er notað við):

- Þú skalt ræða tafarlaust við lækinn ef þú fyrirhugar að eignast barn eða ert þunguð.
- Áhætta fylgir notkun valpróats á meðgöngu. Áhættan er meiri eftir því sem skammturinn er stærri, en öllum skömmtum fylgir áhætta.
- Lyfið getur valdið alvarlegum fæðingargöllum og haft áhrif á þroskaferil barnsins í uppvextinum. ~~Algengustu fæðingargallarnir, sem greint hefur verið frá,~~ eru m.a. mænuhaull (þar sem bein hryggjarins hafa ekki þroskast eðlilega); gallar í andliti og höfuðkúpu; hjarta-, nýrna, þvag- og kynfæragallar; gallar í útlimum **og margir tengdir fæðingargallar sem hafa áhrif á ýmis líffæri og líkamshluta. Fæðingargallar geta leitt til fötlunar sem getur verið veruleg.**
- Tilkynnt hefur verið um heyrnarvandamál eða heyrnarleysi hjá börnum eftir útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu.
- **Greint hefur verið frá vansköpun augna hjá börnum sem voru útsett fyrir valpróati á meðgöngu í tengslum við aðra meðfædda fæðingargalla. Þessi vansköpun á augum getur haft áhrif á sjón.**
- Ef þú notar valpróat á meðgöngu er aukin hættan á fæðingargöllum hjá barninu sem krefjast lækni meðferðar. [...].

Samantekt á eiginleikum lyfs

- kafla 4.2

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur verið nauðsynlegt að minnka skammt, eða auka skammt hjá sjúklingum í blóðskilun. < virka efnið> er fjarlægjalegt með himnuskilun (sjá kafla 4.9). Skammtinum á að breyta í samræmi við klínískt eftirlit með sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill kafla 3. Hvernig nota á X

Læknirinn getur ákveðið að breyta skammtinum.

Samantekt á eiginleikum lyfs

- kafli 5.3

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var greint frá hrörnun/rýrnun eista eftir inntöku 1.250 mg/kg/dag skammta eða óeðlilegri sæðismyndun og minnkaðri þyngd eistna eftir inntöku 150 mg/kg/dag skammta hjá fullorðnum rottum og hundum.

Hjá stálpuðum rottum kom minnkuð þyngd eistna eingöngu fram við skammta sem voru stærri en hámarksskammtur sem þolist (frá 240 mg/kg/dag með gjöf í kviðarhol eða í bláæð) án vefjameinafræðilegra breytinga. Engin áhrif á æxlunarfæri karlrotta komu fram við skammta sem þoldust (allt að 90 mg/kg/dag). Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki talið að stálpuð dýr séu næmari fyrir áhrifum á eistu en fullorðin dýr. Hvaða þýðingu þessar niðurstöður varðandi eistu hafa hjá börnum er ekki þekkt.

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum hafði valpróat í skömmtum sem voru allt að 350 mg/kg/dag engin áhrif á æxlun hjá karldýrum. Ófrjósemi hjá körlum hefur samt sem áður verið staðfest sem aukaverkun hjá mönnum (sjá kafla 4.6 og 4.8).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	28. nóvember 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	27. janúar 2022