Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per acido valproico, sodio valproato, pivoxil valproato, valproato semisodico, valpromide, bismuto valproato, calcio valproato, magnesio valproato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili, dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, sulle malformazioni oculari durante l'esposizione in utero, il PRAC ritiene che vi sia una relazione causale tra il valproato e la malformazione oculare. Sono stati osservati 23 casi di plica retinica/rosetta retinica/coloboma retinico e coloboma in bambini esposti al valproato in utero. Tutti i casi erano gravi. Nella maggior parte dei casi il valproato era stato utilizzato come monoterapia e la dose giornaliera di valproato utilizzata dalle madri non aveva superato l'intervallo di dosaggio terapeutico. In 22/23 casi (95,7%) sono state riportate malformazioni congenite associate, inclusi 13 casi che hanno riportato la sindrome fetale da anticonvulsivante. I resoconti forniti per i 23 casi indicano che 18 dei casi si sono verificati in bambini con dismorfismi/dismorfismi facciali. Il PRAC conclude che le informazioni sul prodotto (RCP paragrafo 4.6 e PIL paragrafo 2) dei prodotti contenenti valproato devono essere modificate di conseguenza.

Inoltre, in considerazione dei dati disponibili, inclusa la segnalazione di 2 casi relativi ai livelli sierici di valproato e alla mancanza di controllo delle crisi quando il valproato è stato somministrato a pazienti in emodialisi, il PRAC considera che l'evidenza cumulativa sia sufficiente per includere al paragrafo 4.2 del RCP l'avvertenza che i pazienti con l'insufficienza renale in stadio finale potrebbero manifestare una mancanza dell'effetto del farmaco quando sottoposti ad emodialisi.

Inoltre, in linea con le informazioni fornite al paragrafo 5.3 del RCP di altri farmaci antiepilettici, il PRAC accetta di includere una frase sui risultati testicolari dell'uso del valproato negli animali da laboratorio adulti e giovani.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su acido valproico, sodio valproato, pivoxil valproato, valproato semisodico, valpromide, bismuto valproato, calcio valproato, magnesio valproato, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti acido valproico, sodio valproato, pivoxil valproato, valproato semisodico, valpromide, bismuto valproato, calcio valproato, magnesio valproato, sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti acido valproico, sodio valproato, pivoxil valproato, valproato semisodico, valpromide, bismuto valproato, calcio valproato, magnesio valproato, fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

L'esposizione in utero al valproato può anche portare a compromissione dell'udito o a sordità dovute a malformazioni dell'orecchio e/o del naso (effetto secondario) e/o a tossicità diretta sulla funzionalità uditiva. I casi descrivono sia la sordità unilaterale e bilaterale che la compromissione uditiva.

Non sono stati segnalati gli esiti per tutti i casi. Quando gli esiti sono stati riportati, la maggior parte dei casi non si era risolta.

L'esposizione in utero al valproato può provocare malformazioni oculari (inclusi colobomi e microftalmo) che sono state segnalate insieme ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni oculari possono influenzare la vista.

Foglio illustrativo paragrafo 2:

Rischi dell'assunzione di valproato in gravidanza (a prescindere dalla malattia per la quale viene utilizzato):

- Parli immediatamente con il suo medico se sta programmando di avere un bambino o è incinta.
- Il valproato comporta dei rischi se preso in gravidanza. Tutti i dosaggi comportano un rischio, ma il rischio è maggiore per i dosaggi più elevati.
- Può causare gravi difetti alla nascita e può avere conseguenze sullo sviluppo e la crescita del bambino. I difetti alla nascita **più frequentemente** ~~che sono stati segnalati~~ comprendono: *spina bifida* (in cui le ossa della colonna vertebrale non sono ben sviluppate); malformazioni del viso e del cranio; malformazioni del cuore, dei reni, del tratto urinario e degli organi sessuali; difetti agli arti **e molteplici malformazioni associate che colpiscono diversi organi e parti del corpo. I difetti alla nascita possono portare a disabilità che possono essere gravi.**
- In bambini esposti al valproato durante la gravidanza sono stati segnalati problemi di udito o sordità.
- **In bambini esposti al valproato durante la gravidanza sono state segnalate malformazioni agli occhi in associazione ad altre malformazioni congenite. Queste malformazioni agli occhi possono influenzare la vista.**
- Se lei prende valproato durante la gravidanza, ha un rischio più alto delle altre donne di avere un bambino con difetti alla nascita che richiedono un trattamento medico. [...].

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Pazienti con insufficienza renale

Può essere necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o aumentare il dosaggio nei pazienti in emodialisi. <Principio attivo> è dializzabile (vedere paragrafo 4.9). Il dosaggio deve essere modificato in base al monitoraggio clinico del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo paragrafo 3. Come prendere X

Pazienti con problemi ai reni

Il medico può decidere di regolare la dose.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 5.3

In studi di tossicità a dosi ripetute, sono state riportate degenerazione/atrofia testicolare o anomalie della spermatogenesi e diminuzione del peso dei testicoli in ratti e cani adulti dopo somministrazione orale a dosi rispettivamente di 1250 mg/kg/die e 150 mg/kg/die.

Nei giovani ratti è stata osservata una diminuzione del peso dei testicoli solo a dosi superiori alla dose massima tollerata (da 240 mg/kg/die per via intraperitoneale o endovenosa) e senza alterazioni istopatologiche associate. A dosi tollerate (fino a 90 mg/kg/die) non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili. Sulla base di questi dati, i giovani animali non sono stati considerati più suscettibili agli effetti testicolari rispetto agli adulti. Non è nota la rilevanza degli effetti testicolari nella popolazione pediatrica.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, il valproato a dosi fino a 350 mg/kg/die non ha alterato la capacità riproduttiva maschile. Tuttavia, l'infertilità maschile è stata identificata come un effetto indesiderato nell'uomo (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28 novembre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 gennaio 2022