

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor valproïnezuur, natriumvalproaat, pivoxilvalproaat, seminatriumvalproaat seminatrium, valpromide, bismutvalproaat, calciumvalproaat, magnesiumvalproaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over oogmisvormingen tijdens blootstelling *in utero* en spontane meldingen, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen valproaat en oogmisvorming als aangetoond. Bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan valproaat werden 23 gevallen van retinale plooï/retinale rozet/retinaal coloboom en coloboom waargenomen. Alle gevallen waren ernstig. In de meerderheid van de gevallen werd valproaat gebruikt als monotherapie en de dagelijkse valproaatdosis bij de moeders overschreed het therapeutische doseringsbereik niet. In 22/23 (95,7%) gevallen werden congenitale misvormingen gemeld, waaronder 13 gevallen die foetaal anticonvulsie-syndroom meldden. Uit de beschrijvingen van de 23 gevallen blijkt dat 18 van de gevallen optraden bij kinderen met faciale dysmorphie/dysmorphie. Het PRAC concludeert dat de productinformatie (SKP rubriek 4.6 en PIL rubriek 2) van producten die valproaat bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Bovendien, met het oog op de beschikbare gegevens, waaronder 2 gevallen die rapporteerden over valproaatwaarden in serum en gebrek aan controle over convulsies wanneer valproaat werd toegediend aan patiënten die hemodialyse kregen, beschouwt het PRAC het cumulatieve bewijs afdoende om een waarschuwing op te nemen in de SKP rubriek 4.2, dat patiënten met terminaal nierfalen mogelijk een gebrek aan geneesmiddeleffect ervaren wanneer ze hemodialyse krijgen.

Bovendien stemt het PRAC ermee in om, in overeenstemming met de informatie in SPC-rubriek 5.3 van andere anti-epileptica, een formulering op te nemen over testiculaire bevindingen van valproaatgebruik bij volwassen en juveniele laboratoriumdieren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor valproïnezuur, natriumvalproaat, valproaat pivoxil, valproaat seminatrium, valpromide, valproaat bismut, calcium valproaat, valproaat magnesium is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) valproïnezuur, natriumvalproaat, valproaat pivoxil, valproaat seminatrium, valpromide, valproaat bismut, calciumvalproaat, valproaat magnesium bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die valproïnezuur, natriumvalproaat, pivoxilvalproaat, seminatriumvalproaat, valpromide, bismutvalproaat, calciumvalproaat, magnesiumvalproaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

In utero blootstelling aan valproaat kan ook leiden tot gehoorbeschadiging of doofheid vanwege misvormingen van de oren en/of de neus (bijwerking) en/of rechtstreekse toxiciteit voor de gehoorfunctie. Gevallen worden beschreven van zowel unilaterale als bilaterale doofheid of gehoorbeschadiging. Bij niet alle gevallen zijn de resultaten gerapporteerd. In het geval de resultaten wel werden gemeld, is er geen sprake van herstel in de meerderheid van de gevallen.

Blootstelling in utero aan valproaat kan leiden tot oogmisvormingen (waaronder colobomen, microftalmie) die zijn gemeld in combinatie met andere congenitale misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.

Bijsluiter rubriek 2:

De risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap (het maakt daarbij niet uit waar u dit middel voor gebruikt):

- Als u zwanger wilt worden, of als u denkt dat u zwanger bent, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken.
- Valproaat houdt een risico in indien het tijdens de zwangerschap wordt ingenomen. Hoe hoger de dosis, hoe hoger de risico's, maar alle doses houden een risico in, [...]
- Het kan ernstige geboortedefecten veroorzaken en de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van het kind tijdens zijn groei na de geboorte beïnvloeden. **De vaakst gemelde** geboortedefecten ~~die werden gemeld~~, zijn onder meer *spina bifida* (waarbij de botten van de wervelkolom onvoldoende zijn ontwikkeld); misvormingen van gezicht en schedel; misvormingen van hart, nieren, urinewegen en geslachtsorganen; ledemaatafwijkingen **en meerdere gerelateerde misvormingen van verschillende organen en delen van het lichaam. Geboortedefecten kunnen leiden tot beperkingen die mogelijk ernstig kunnen zijn.**
- Er zijn gehoorproblemen of doofheid gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat.
- **Er zijn oogmisvormingen gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan valproaat in samenhang met andere aangeboren misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.**
- De kans dat u een kind krijgt met een aangeboren afwijking die medisch behandeld moet worden, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. [...].

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met renale insufficiëntie kan het nodig zijn om de dosering te verlagen of om de dosering te verhogen bij patiënten die hemodialyse ondergaan. <werkzame stof>

is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). De dosering moet worden aangepast volgens de klinische monitoring van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter rubriek 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Patiënten met nierproblemen

Uw arts kan beslissen om uw dosis aan te passen.

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 5.3

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden testiculaire degeneratie/atrofie of spermatogeneseafwijkingen en een afname in het gewicht van de testes gemeld bij volwassen ratten en honden na orale toediening in doses van respectievelijk 1250 mg/kg/dag en 150 mg/kg/dag.

Bij juveniele ratten werd alleen een afname in het gewicht van de testes waargenomen bij doses die de maximaal getolereerde dosis overschreden (vanaf 240 mg/kg/dag intraperitoneaal of intraveneus) en zonder gerelateerde histopathologische veranderingen. Bij getolereerde doses (tot 90 mg/kg/dag) werden geen effecten waargenomen op de mannelijke voortplantingsorganen. Op basis van deze gegevens werden jonge dieren niet vatbaarder geacht voor testiculaire bevindingen dan volwassen dieren. De relevantie van deze testiculaire bevindingen voor de pediatrische populatie is onbekend.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten veranderde valproaat bij doses tot 350 mg/kg/dag de mannelijke voortplantingsprestaties niet. Mannelijke infertiliteit werd echter geïdentificeerd als een ongewenst effect bij mensen (zie rubriek 4.6 en 4.8).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	oktober 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 november 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 januari 2022