

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walproinianu piwoksylu, walproinianu semisodu, walpromidu, walproinianu bizmutu, walproinianu wapnia i walproinianu magnezu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych, pochodzących z piśmiennictwa i ze spontanicznych zgłoszeń, danych na temat wad rozwojowych oka powstających podczas narażenia na walproinian w życiu płodowym komitet PRAC uznał, że występuje związek przyczynowy między stosowaniem walproinianu a wadami rozwojowymi oka. Odnotowano 23 przypadki fałdu siatkówki, rozety siatkówki lub rozszczepu siatkówki i szczeliny oka (*coloboma*) u dzieci, które w życiu płodowym były narażone na działanie walproinianu. Wszystkie przypadki były ciężkie. W większości przypadków walproinian stosowano w monoterapii, a dawka dobową stosowaną przez matki nie przekraczała zakresu dawek terapeutycznych. W 22 z 23 (95,7%) przypadkach stwierdzono jednocześnie występowanie wad wrodzonych, w tym w 13 przypadkach notowano płodowy zespół walproinianowy. Dane przedstawione dla 23 przypadków wskazują, że w 18 przypadkach u dzieci stwierdzono dysmorfizm twarzy (dysmorfizm). Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne (punkt 4.6 ChPL i punkt 2. Ulotki dla pacjenta) produktów leczniczych zawierających walproinian należy odpowiednio zmienić.

Ponadto, w świetle dostępnych danych, obejmujących 2 przypadki dotyczące stężenia walproinianu w surowicy i braku kontroli napadów padaczkowych podczas stosowania walproinianu u pacjentów poddawanych hemodializie, komitet PRAC uznał, że łączne dowody są wystarczające, aby zamieścić w punkcie 4.2 ChPL ostrzeżenie, że u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek podczas hemodializy może wystąpić zanik działania leku.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami przedstawionymi w punkcie 5.3 ChPL innego leku przeciwpadaczkowego, komitet PRAC zgadza się na umieszczenie sformułowania dotyczącego wpływu stosowania walproinianu na jądra u dorosłych i młodocianych zwierząt laboratoryjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walproinianu piwoksylu, walproinianu semisodu, walpromidu, walproinianu bizmutu, walproinianu wapnia i walproinianu magnezu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinianu piwoksyl, walproinian semisodu, walpromid, walproinian bizmutu, walproinian wapnia i walproinian magnezu pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinianu piwoksyl, walproinian semisodu, walpromid, walproinian bizmutu, walproinian wapnia i walproinian magnezu u są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawca (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może również powodować osłabienie słuchu lub głuchotę z powodu wad rozwojowych ucha i (lub) nosa (efekt wtórny) i (lub) bezpośredniego działania toksycznego na słuch. Opisano przypadki zarówno głuchoty jednostronnej, jak i obustronnej lub zaburzeń słuchu. Nie we wszystkich zgłaszanych przypadkach informowano o skutkach tych zaburzeń. Tam, gdzie je przedstawiono, w większości przypadków nie nastąpił powrót do zdrowia.

Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może powodować wady rozwojowe oka [w tym szczelina oka (*colobomy*), małocze], występujące razem z innymi wadami wrodzonymi. Wymienione wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Ryzyko przyjmowania walproinianu w czasie ciąży (niezależnie od choroby, na którą walproinian jest stosowany)

- Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjentka planuje ciążę lub jest w ciąży.
- Stosowanie walproinianu w czasie ciąży niesie ze sobą ryzyko. Im większa dawka, tym większe ryzyko, ale żadna dawka nie jest od niego wolna.
- Walproinian może spowodować poważne wady wrodzone i wpływać na sposób, w jaki rozwija się rosnące dziecko. Do **najczęściej** zgłaszanych wad wrodzonych należą rozszczep kręgosłupa (gdy kości kręgosłupa nie są prawidłowo rozwinięte); wady rozwojowe twarzy i czaszki; wady rozwojowe serca, nerek, dróg moczowych i narządów płciowych, wady kończyn **i wiele powiązanych wad rozwojowych obejmujących kilka narządów i części ciała. Wady wrodzone mogą powodować niepełnosprawność, która może być znaczna.**
- U dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian notowano występowanie problemów ze słuchem lub głuchotę.
- **U dzieci narażonych w życiu płodowym na walproinian notowano występowanie wad rozwojowych oka razem z innymi wadami wrodzonymi. Wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie.**
- U pacjentki przyjmującej walproinian podczas ciąży występuje zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi wymagającymi leczenia.[...]

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenia dawki leku, a u pacjentów poddawanych hemodializie - zwiększenie dawki. <Substancja czynna> podlega hemodializie (patrz punkt 4.9). Dawkowanie należy zmodyfikować na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

Punkt 3. Jak stosować lek X

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Lekarz może zdecydować u pacjenta o konieczności modyfikacji dawki.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 5.3

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów i psów po podaniu doustnym dawek wynoszących odpowiednio 1250 mg/kg mc./dobę i 150 mg/kg mc./dobę notowano zwyrodnienia lub zanik jąder lub nieprawidłowości w spermatogenezie oraz zmniejszenie masy jąder.

U młodych szczurów obserwowano zmniejszenie masy jąder jedynie po dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (od 240 mg/kg mc./dobę dootrzewnowo lub dożylnie) i bez związanych z tym zmian histopatologicznych. Po podaniu w dawkach tolerowanych (do 90 mg/kg mc./dobę) nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze samców. Na podstawie tych danych młode zwierzęta nie zostały uznane za bardziej podatne na zmiany w jądrach niż osobniki dorosłe. Znaczenie wyników badań dotyczących jąder w populacji dzieci i młodzieży jest nieznane.

W badaniu płodności u szczurów walproinian w dawkach do 350 mg/kg mc./dobę nie wywierał wpływu na płodność samców. Jednakże nieplodność męska została rozpoznana jako działanie niepożądane u ludzi (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	28. listopada 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	27. stycznia 2022 r.