

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acid valproic, valproat de sodiu, valproat pivoxil, valproat semisodic, valpromidă, valproat de bismut, valproat de calciu, valproat de magneziu, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și din raportările spontane privind apariția malformațiilor oculare în timpul expunerii *in utero*, PRAC consideră că este stabilită o relație de cauzalitate între valproat și malformația oculară. Au fost observate 23 de cazuri de pliere retiniană/rozetă retiniană/colobom retinian și colobom la copiii expuși la valproat *in utero*. Toate cazurile au fost grave. În majoritatea cazurilor, valproatul a fost utilizat ca monoterapie și doza zilnică de valproat utilizată de către mame nu a depășit intervalul de dozare terapeutică. La 22/23 (95,7%) au fost raportate cazuri de malformații congenitale asociate, inclusiv 13 cazuri raportate de sindrom anticonvulsivant fetal. Datele furnizate pentru cele 23 de cazuri indică faptul că 18 dintre cazuri au apărut la copii cu dismorfism facial/dismorfism. PRAC concluzionează că informațiile despre medicament (pct. 4.6 din RCP și pct. 2 din Prospect) ale medicamentelor care conțin valproat trebuie modificate în consecință.

În plus, având în vedere datele disponibile, inclusiv 2 cazuri la care s-au raportat concentrații plasmatice de valproat și lipsa controlului convulsiilor atunci când valproatul a fost administrat la pacienți hemodializați, PRAC consideră că dovezile cumulative sunt suficiente pentru a include o atenționare la pct. 4.2 al RCP privind faptul că pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal pot prezenta o lipsă a efectului medicamentos atunci când li se efectuează hemodializă.

În plus, în conformitate cu informațiile furnizate la pct. 5.3 din RCP al altor AED, PRAC este de acord să includă o mențiune privind afectarea testiculară a utilizării valproatului la animalele de laborator adulte și tinere.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru acid valproic, valproat de sodiu, valproat pivoxil, valproat semisodic, valpromidă, valproat de bismut, valproat de calciu, valproat de magneziu, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin acid valproic, valproat de sodiu, valproat pivoxil, valproat semisodic, valpromidă, valproat de bismut, valproat de calciu, valproat de magneziu este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin acid valproic, valproat de sodiu, valproat pivoxil, valproat semisodic, valpromidă, valproat de bismut, valproat de calciu, valproat de magneziu sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.6

Expunerea la valproat *in utero* poate duce, de asemenea, la afectarea auzului sau surditate din cauza malformațiilor urechii și/sau nasului (efect secundar) și/sau a toxicității directe asupra funcției auditive. Cazurile descriu surditate sau afectare a auzului atât unilaterală, cât și bilaterală. Evoluția nu a fost raportată pentru toate cazurile. În situațiile în care a fost raportată evoluția, majoritatea cazurilor nu s-au remis.

Expunerea *in utero* la valproat poate duce la malformații oculare (inclusiv coloboame, microftalmii) care au fost raportate împreună cu alte malformații congenitale. Aceste malformații oculare pot afecta vederea.

Prospect pct. 2:

Riscurile valproatului atunci când este utilizat în timpul sarcinii (indiferent de boala pentru care se administrează valproatul):

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă sau sunteți gravidă.
- Valproatul prezintă un risc dacă este utilizat în timpul sarcinii. Cu cât doza este mai mare, cu atât riscurile sunt mai mari, însă toate dozele prezintă un risc.
- Poate provoca malformații congenitale grave și poate afecta modul în care copilul se dezvoltă pe măsură ce crește. **Cel mai frecvent raportate** malformații congenitale ~~care au fost raportate~~ includ spina bifida (în care oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate în mod corespunzător); malformații faciale și craniene; malformații cardiace, renale, ale tractului urinar și la nivelul organelor sexuale; defecte ale membrelor **și multiple malformații asociate care afectează mai multe organe și părți ale corpului. Malformațiile congenitale pot duce la dizabilități care pot fi severe.**
- La copiii expuși la valproat în timpul sarcinii au fost raportate probleme ale auzului sau surditate.
- **La copiii expuși la valproat în timpul sarcinii, au fost raportate malformații oculare asociate cu alte malformații congenitale. Aceste malformații oculare pot afecta vederea.**
- Dacă luați valproat în timpul sarcinii, aveți un risc mai mare decât alte femei de a avea un copil cu malformații congenitale care să necesite tratament medical. [...].

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.2

La pacienții cu insuficiență renală

Poate fi necesară scăderea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau creșterea dozei la pacienții cărora li se efectuează hemodializă. <substanță activă> este dializabilă (vezi pct. 4.9). Doza trebuie modificată în funcție de monitorizarea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4).

Prospect punctul 3. Cum să <luați> X

Pacienți cu afecțiuni ale rinichilor

Medicul dumneavoastră poate decide să vă ajusteze doza.

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 5.3

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, degenerarea/atrofia testiculară sau anomaliile spermatogenezei și scăderea greutateii testiculare au fost raportate la șobolanii și câinii adulți după administrarea orală în doze de 1250 mg/kg și zi și, respectiv, 150 mg/kg și zi.

La șobolanii tineri, s-a observat o scădere a greutateii testiculare numai la doze care depășesc doza maximă tolerată (începând cu 240 mg/kg și zi, administrată pe cale intraperitoneală sau intravenoasă) și fără modificări histopatologice asociate. Nu s-au observat efecte asupra organelor reproductoare masculine la doze tolerate (până la 90 mg/kg și zi). Pe baza acestor date, animalele tinere nu au fost considerate mai sensibile la modificările testiculare decât cele adulte. Relevanța constatărilor testiculare pentru populația pediatrică nu este cunoscută.

Într-un studiu asupra fertilității efectuat la șobolan, valproatul la doze de până la 350 mg/kg/zi nu a modificat performanța reproductivă masculină. Cu toate acestea, infertilitatea masculină a fost identificată ca reacție adversă la om (vezi pct. 4.6 și 4.8).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh octombrie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 noiembrie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27 ianuarie 2022