

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za valprojsko kislino, natrijev valproat, pivoksil valproat, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat in magnezijev valproat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi podatkov iz literature in spontanih poročil o malformacijah oči v primeru izpostavljenosti in utero odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med valproatom in malformacijami oči ugotovljena. Pri otrocih, in utero izpostavljenih valproatu, je bilo zabeleženih 23 primerov mrežnične gube/mrežnične rozete/mrežničnega koloboma ter koloboma. Vsi primeri so bili resni. V večini primerov je bil valproat uporabljen kot samostojno zdravljenje (monoterapija), matere pa so jemale dnevni odmerek valproata, ki ni presegal terapevtskega odmerka. V 22/23 (95,7 %) primerih so poročali tudi o spremljajočih prirojenih malformacijah, vključno s 13 primeri fetalnega antikonvulzivnega sindroma. Opisi teh 23 primerov kažejo, da se je 18 primerov pojavilo pri otrocih z obraznim dismorfizmom/dismorfizmom. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo valproat (poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 2 navodila za uporabo), ustrezno spremeniti.

Poleg tega odbor PRAC na podlagi podatkov (vključno z 2 primeroma, v katerih so poročali o koncentraciji valproata v serumu in nezadostnem obvladanju konvulzij med uporabo valproata pri bolnikih na hemodializi) meni, da je kumulativno dovolj dokazov, da se v poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključi opozorilo o možnosti nezadostnega učinka zdravila pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic v primeru hemodialize.

Nadalje se odbor PRAC v skladu z informacijami iz poglavja 5.3 povzetkov glavnih značilnosti drugih antiepileptičnih zdravil strinja tudi z vključitvijo besedila o testikularnih izsledkih uporabe valproata pri odraslih in mladih laboratorijskih živalih.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za valprojsko kislino, natrijev valproat, pivoksil valproat, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat in magnezijev valproat skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) valprojsko kislino, natrijev valproat, pivoksil valproat, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat in magnezijev valproat nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino, natrijev valproat, pivoksil valproat, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat in magnezijev valproat, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.6

Izpostavljenost valproatu *in utero* lahko povzroči tudi okvaro sluha ali gluhost zaradi malformacij ušesa in/ali nosu (sekundarni učinek) in/ali neposredne toksičnosti za sluh. Opisani so primeri enostranske in obojestranske izgube ali okvare sluha. O izidu niso poročali v vseh primerih. V primerih, pri katerih so o izidu poročali, bolniki večinoma niso okrevali.

Izpostavljenost valproatu *in utero* lahko povzroči malformacije oči (vključno s kolobomi, mikroftalmijo), o katerih so poročali v povezavi z drugimi prirojenimi malformacijami. Te malformacije oči lahko prizadenejo vid.

PIL – poglavje 2:

Tveganja uporabe valproata med nosečnostjo (ne glede na bolezen, za katero se uporablja valproat):

- Če načrtujete zanositev ali ste noseči, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Med nosečnostjo uporabljeni valproat je povezan s tveganjem. Tveganje je toliko večje, kolikor večji je odmerek, vendar pa tveganje spremlja vse odmerke.
- Povzroči lahko resne prirojene hibe in prizadene otrokov razvoj med rastjo. **Med najpogostejše opisanimi prirojenimi napakami, o katerih so najpogostejše poročali, so spina bifida (pri kateri se kosti v hrbtenici ne razvijejo pravilno), malformacije obraza in lobanje, malformacije srca, sečil in spolnih organov, napake udov in številne spremljajoče malformacije, ki prizadenejo več organov in delov telesa. Prirojene napake lahko povzročijo invalidnost, ki je lahko huda.**
- Pri otrocih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni valproatu, so poročali o težavah s sluhom ali o gluhosti.
- **Pri otrocih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni valproatu, so poročali o malformacijah oči v povezavi z drugimi prirojenimi malformacijami. Te malformacije oči lahko prizadenejo vid.**
- Če med nosečnostjo jemljete valproat, imate v primerjavi z drugimi ženskami večje tveganje, da bo imel vaš otrok prirojene hibe, ki bodo zahtevale zdravljenje. [...].

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.2

Pri bolnikih z insuficienco ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je lahko potrebno zmanjšanje odmerka, pri bolnikih na hemodializi pa povečanje odmerka. <Učinkovina> se dializira (glejte poglavje 4.9). Odmerjanje je treba prilagoditi upoštevanje klinično spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).

PIL – poglavje 3. Kako <jemati> zdravilo X

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 5.3

V študijah ponavljajočih se odmerkov so pri odraslih podganah in psih po peroralni uporabi odmerkov 1250 mg/kg/dan (podgane) in 150 mg/kg/dan (psi) poročali o degeneraciji/atrofiji testisov ali nepravilnostih spermatogeneze in zmanjšani masi testisov.

Pri mladih podganah so zmanjšanje mase testisov opazali le pri odmerkih, ki so presegali največji tolerirani odmerek (od 240 mg/kg/dan intraperitonealno ali intravensko) in brez spremljajočih histopatoloških sprememb. Pri toleriranih odmerkih (do 90 mg/kg/dan) učinkov na moške reproduktivne organe niso opazili. Na podlagi teh podatkov ni bilo ocenjeno, da bi bile mlade živali bolj dovzetne za spremembe testisov kot odrasle živali. Pomen izsledkov o spremembah testisov za pediatrično populacijo ni znan.

Valproat v odmerkih do 350 mg/kg/dan v študiji plodnosti na podganah ni spremenil reproduktivne zmogljivosti samcev. Vendar pa je moška neplodnost ugotovljen neželen učinek pri človeku (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktober 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28 november 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	27 januar 2022