

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för valproinsyra, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valproamid, valproatvismut, kalciumvalproat, valproat magnesium dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturen och spontana fallrapporter om ögonmissbildningar under exponering i livmodern anser PRAC att det vägda kumulativa beviset är tillräckligt för att stödja ett orsakssamband mellan valporat och ögonmissbildning. 23 fall av näthinneveck/näthinneerosett /näthinnekolobom och kolobom hos barn som exponerades för valproat i livmodern noterades. Alla fall var allvarliga. I de flesta fall användes valproat som monoterapi och den dagliga valproatdosen som användes av mödrarna överskred inte det terapeutiska dosintervallet. I 22/23 (95,7%) fall rapporterades associerade medfödda missbildningar, inklusive 13 rapporterade fall av fetalt antikonvulsivt syndrom. Sammanfattningar av de 23 fallen indikerar att 18 av fallen inträffade hos barn med ansiktsdysmorfism/dysmorfism. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen (produktresumé avsnitt 4.6 och bipacksedel avsnitt 2) för produkter som innehåller valporat ska ändras i enlighet med detta.

Med tanke på tillgängliga data, inklusive två fall som rapporterar om serumvalproatnivåer och bristande anfallskontroll när valproat administrerades till patienter i hemodialys, anser PRAC att det kumulativa beviset är tillräckligt för att inkludera en varning i produktresumén avsnitt 4.2 att patienter med slutstadium njursvikt kan uppleva brist på läkemedelseffekt när de får hemodialys.

I linje med information som redan finns i produktresumén avsnitt 5.3 för andra biverkningar, instämmer PRAC dessutom att inkludera en skrivning angående testikelfynd av valproatanvändning hos vuxna och unga laboratoriedjur.

CMD(h) instämmer med de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för valproinsyra, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valproamid, valproatvismut, kalciumvalproat, valproatmagnesium anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller valproinsyra, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valproamid, valproatvismut, kalciumvalproat, valproatmagnesium är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller valproinsyra, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valproamid, valproatvismut, kalciumvalproat, valproatmagnesium för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken).

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Exponering för valproat i livmodern kan också leda till hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öronen och/eller näsan (sekundär effekt) och/eller direkt toxicitet på hörselfunktionen. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet har inte rapporterats i samtliga fall, men i majoriteten av de fall där utfall rapporterats var skadan irreversibel.

Exponering för valproat i livmodern kan leda till ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

Bipacksedel avsnitt 2:

Riskerna med valproat vid graviditet (oavsett vilken sjukdom valproat används för):

- Tala omedelbart om för din läkare om du planerar att bli gravid eller är gravid.
- Valproat medför en risk om det tas under graviditeten. Ju högre dos desto högre risk men alla doser medför en risk.
- Det kan orsaka allvarliga fosterskador och kan påverka hur barnet utvecklas när det växer. **De vanligast rapporterade fosterskadorna** inkluderar *spina bifida* (där ryggradens ben inte är korrekt utvecklade); missbildningar i ansikte- och kraniet; hjärta, njure, urinväg och missbildningar i könsorgan samt missbildningar i extremiteter **och flera missbildningar som påverkar flera organ och delar av kroppen. Fosterskador kan leda till funktionshinder som kan vara allvarliga.**
- Hörselproblem eller dövhet har rapporterats hos barn som utsatts för valproat under fostertiden.
- **Ögonmissbildningar har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar hos barn som utsatts för valproat under graviditeten. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.**
- Om du tar valproat under graviditeten har du större risk än andra kvinnor att få ett barn med fosterskador som kräver medicinsk behandling. [...].

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Hos patienter med njurinsufficiens

Det kan vara nödvändigt att minska dosen för patienter med njurinsufficiens eller att öka dosen hos patienter med hemodialys. <aktiv substans> är dialyserbar (se avsnitt 4.9). Dosen bör justeras i enlighet med klinisk övervakning av patienten (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel -avsnitt 3. Hur du tar X

Patienter med njurproblem

Din läkare kan besluta att justera din dos.

Produktresumé

- Avsnitt 5.3

I toxicitetsstudier med upprepade doser rapporterades testikeldegeneration/atrofi eller spermatogenesavvikelser och en minskning av testiklarnas vikt hos vuxna råttor och hundar efter oral administrering i doser på 1250 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag.

Hos unga råttor observerades en minskning av testiklarnas vikt endast vid doser som översteg den högsta tolererade dosen (från 240 mg/kg/dag intraperitonealt eller intravenöst) och utan några associerade histopatologiska förändringar. Inga effekter på de manliga reproduktionsorganen noterades vid tolererade doser (upp till 90 mg/kg/dag). Baserat på dessa data ansågs unga djur inte vara mer mottagliga för testikelfynd än vuxna. Testikelresultatens relevans för pediatrik population är okänd.

I en fertilitetsstudie hos råttor förändrade valproat i doser upp till 350 mg/kg/dag inte den manliga reproduktionsförmågan. Manlig infertilitet har dock identifierats som en oönskad effekt hos människor (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 november 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27 januari 2022