

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for valproinsyre, natriumvalproat, pivoxilvalproat, seminatriumvalproat, valpromid, bismuthvalproat, calciumvalproat, magnesiumvalproat er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data vedr. øjenmisdannelser ved eksponering *in utero* fra litteraturen og spontane rapporter vurderer PRAC, at der er påvist en kausal sammenhæng mellem valproat og øjenmisdannelser. Der er registreret 23 tilfælde af retinalfold/retinalroset/retinal colobom og colobom hos børn, der blev eksponeret for valproat *in utero*. Alle tilfældene var alvorlige. I størstedelen af tilfældene blev valproat anvendt som monoterapi, og moderens daglige valproatdosis oversteg ikke det terapeutiske dosisinterval. I 22 ud af 23 (95,7 %) af tilfældene blev der rapporteret associerede medfødte misdannelser, herunder 13 tilfælde, hvor der blev rapporteret føtalt antikonvulsivt syndrom. Narrativerne i de 23 tilfælde tyder på, at 18 af tilfældene forekom hos børn med facial dysmorfisme/dysmorfisme. PRAC konkluderer, at produktinformationen (SmPC pkt. 4.6 og PIL pkt. 2) for lægemidler, der indeholder valproat, skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Yderligere vurderer PRAC i lyset af de tilgængelige data - herunder 2 tilfælde, hvor der rapporteredes serumvalproat-niveau og manglende kontrol af krampeanfald ved administration af valproat til hæmodialysepatienter - at den samlede evidens er tilstrækkelig til, at der skal tilføjes en advarsel i pkt. 4.2 i SmPC'et om, at patienter med nyresvigt i slutstadiet muligvis kan opleve manglende virkning af lægemidlet, når de får hæmodialyse.

I overensstemmelse med oplysningerne i pkt. 5.3 i SmPC'er for andre antiepileptika er PRAC derudover af den opfattelse, at der skal tilføjes en ordlyd vedr. valproats testikulære påvirkning hos voksne og unge forsøgsdyr.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for valproinsyre, natriumvalproat, pivoxilvalproat, seminatriumvalproat, valpromid, vismutvalproat, calciumvalproat, magnesiumvalproat er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder valproinsyre, natriumvalproat, pivoxilvalproat, seminatriumvalproat, valpromid, bismuthvalproat, calciumvalproat, magnesiumvalproat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattes af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende valproinsyre, natriumvalproat, pivoxilvalproat, seminatriumvalproat, valpromid, bismuthvalproat, calciumvalproat, magnesiumvalproat allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.6

In utero eksponering for valproat kan også resultere i nedsat hørelse eller døvhed pga. misdannelser af øre og/eller næse (sekundær effekt) og/eller direkte toksicitet på hørefunktionen. Der er både beskrevet tilfælde af ensidig og dobbeltsidig døvhed eller nedsat hørelse. Resultater blev ikke rapporteret for alle tilfælde. I de tilfælde, hvor resultatet blev rapporteret, blev flertallet af tilfældene ikke raske.

In utero eksponering for valproat kan resultere i øjenmisdannelser (herunder colobom, mikroftalmi), som er rapporteret i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse øjenmisdannelser kan påvirke synet.

Indlægsseddel punkt 2:

Risici ved valproat, når det tages under graviditet (uanset sygdommen, som valproat anvendes til):

- Tal straks med din læge, hvis du planlægger at få et barn eller er gravid.
- Valproat indebærer en risiko, hvis det tages under graviditet. Jo højere dosis, desto højere risici, men alle doser indebærer en risiko.
- Det kan forårsage alvorlige fosterskader og kan påvirke måden, som barnet udvikler sig på efterhånden som det vokser. **De hyppigst indberettede fødselsdefekter, der er rapporteret, omfatter spina bifida (hvor knoglerne i rygsøjlen ikke er korrekt udviklet); ansigts- og kranie misdannelser; misdannelser af hjerte, nyre, urinveje og kønsorganer; defekte lemmer (arme og ben) og flere forskellige misdannelser med påvirkning af forskellige organer og dele af kroppen. Fødselsmisdannelser kan medføre funktionsnedsættelse, som kan være alvorlig.**
- Der er rapporteret høreproblemer eller døvhed hos børn, der har været udsat for valproat under graviditeten.
- **I forbindelse med andre medfødte misdannelser, er der indberettet øjenmisdannelser hos børn, der har været udsat for valproat under graviditeten. Disse øjenmisdannelser kan påvirke synet.**
- Hvis du tager valproat under graviditet, har du større risiko end andre kvinder for at få et barn med fosterskader, der kræver medicinsk behandling. [...].

Produktresumé

Pkt. 4.2

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan det være nødvendigt at reducere dosis eller at øge dosis hos patienter, der er i hæmodialyse. < Aktivt stof > er dialyserbart (se pkt. 4.9). Dosering bør justeres i henhold til klinisk monitorering af patienten (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel punkt 3. Sådan skal du <tage> X

Patienter med nyreproblemer

Lægen vil muligvis justere din dosis.

Produktresumé

- Pkt. 5.3

I toksicitetsstudier med gentagen dosering blev der rapporteret testikulær degeneration/atrofi eller anomal spermatogenese samt nedsat testikelvægt hos voksne rotter og hunde efter oral administration af doser på henholdsvis 1.250 mg/kg/dag og 150 mg/kg/dag.

Hos juvenile rotter blev nedsat testikelvægt kun observeret ved doser, der oversteg den maksimale tolererede dosis (fra 240 mg/kg/dag ved intraperitoneal eller intravenøs administration) og uden associerede histopatologiske forandringer. Der blev ikke observeret påvirkning af reproduktionsorganerne hos hanner ved de tolererede doser (op til 90 mg/kg/dag). På baggrund af disse data anses juvenile dyr ikke som mere udsatte over for testikulær påvirkning end voksne dyr. Relevansen af de testikulære fund for den pædiatriske population kendes ikke.

I fertilitetsstudier med rotter ændrede valproat-doser på op til 350 mg/kg/dag ikke reproduktionsevnen hos hanner. Mandlig infertilitet er imidlertid blevet identificeret som en bivirkning hos mennesker (se pkt. 4.6 og 4.8).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde oktober 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	28/11/2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	27/01/2022