

I Lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet valproehappe, naatriumvalproaadi, pivoksiilvalproaadi, seminaatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi ja magneesiumvalproaadi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades kirjandusest ja vabatahtlikest teatistest saadud teavet silma väärarendite kohta üsasisesel kokkupuutel, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates põhjuslik seos valproehappe ja silma väärarendite vahel. Üsasiselt valproehappega kokku puutunud lastel on 23 juhul täheldatud võrkkesta voldi/võrkkesta roseti/võrkkesta koloboomi ja koloboomi. Kõik juhud olid tõsised. Enamikel juhtudest manustati valproehapet ainuravimina ja valproehappe ööpäevane annus ei ületanud terapeutilist vahemikku. 23 juhust 22 juhul (95,7%) teatati kaasasündinud väärarengutest, k.a loote krambivastasest sündroomist 13 juhul. Nende 23 juhu kirjeldused näitavad, et 18 juhul oli lastel näo düsmorfism või düsmorfism. Ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangul peab valproehapet sisaldavate ravimite ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6 ja pakendi infolehe lõik 2) vastavalt kaasajastama.

Olemasolevate andmete alusel on lisaks 2 juhul teatatud valproehappe sisaldusest seerumis ja puudulikust krambihoogude kontrollist valproehappe manustamisel hemodialüüsivatele patsientidele, mistõttu on ravimite riskihindamise komitee arvates kumulatiivne tõendusmaterjal piisav, et lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 hoiatus, et hemodialüüsiravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel võib ravimi toime olla puudulik.

Kooskõlas teiste epilepsiaavastaste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.3 sisalduva teabega nõustub ravimite riskihindamise komitee lisama teksti leidude kohta munandites täiskasvanud ja noorloomadel, kellele on manustatud valproehapet.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimite riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Valproehappe, naatriumvalproaadi, pivoksiilvalproaadi, seminaatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi ja magneesiumvalproaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et toimeainena valproehapet, naatriumvalproaati, pivoksiilvalproaati, seminaatriumvalproaati, valpromiidi, vismutvalproaati, kaltsiumvalproaati ja magneesiumvalproaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele valproehapet, naatriumvalproaati, pivoksiilvalproaati, seminaatriumvalproaati, valpromiidi, vismutvalproaati, kaltsiumvalproaati ja magneesiumvalproaati sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimateabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.6

Üsasisesel kokkupuutel valproaadiga võib tekkida ka kuulmiskahjustus või kurtus kõrva ja/või nina vääraarengute tõttu (sekundaarne toime) ja/või otsese kuulmist kahjustava toime tõttu. On kirjeldatud nii ühe- kui ka kahepoolse kurtuse või kuulmiskahjustuse juhte. Kõigi juhtude tulemustest ei ole teatatud. Teatatud tulemuste puhul kuulmine enamasti ei taastunud.

Üsasisene kokkupuude valproehappega võib põhjustada silma vääraarendeid (k.a koloboomid, mikroftalmia), millest on teatatud koos teiste kaasasündinud vääraarenditega. Need silma vääraarendid võivad mõjutada nägemist.

Pakendi infoleht lõik 2

- Teavitage kohe oma arsti, kui planeerite rasedust või olete rase.
- Valproaadi kasutamine raseduse ajal on ohtlik. Mida suurem on annus, seda suurem on oht, kuid oht kaasneb kõikide annustega.
- Valproaat võib põhjustada tõsiseid sünnidefekte ning mõjutada lapse kehalist ja vaimset arengut pärast sündi. Need riskid kaasnevad valproaadiga nii üksikravimina kui ka koos teiste ravimitega. **Kõige sagedamini** teatatud sünnidefektid on muuhulgas selgroolüli lõhestumus (*spina bifida* ehk selgroolülide arenguhäire), näo ja kolju vääraarendid, südame, neerude, kusetee ja suguelundite vääraarendid, käte ja jalgade defektid **ning mitmed liitvääraarendid, mis mõjutavad erinevaid organeid ja kehaosi. Sünnidefektid võivad põhjustada raskeid puudeid.**
- Teatatud on kuulmise probleemidest või kurtusest raseduse ajal valproaadiga kokkupuutunud lastel.
- **Üsasiselt valproehappega kokkupuutunud lastel on teatatud silma vääraarenditest koos teiste kaasasündinud vääraarenditega. Need silma vääraarendid võivad mõjutada nägemist.**
- Kui te kasutate valproaati raseduse ajal, on teil teistest naistest suurem oht saada ravi vajava sünnidefektiga laps.

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.2

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel võib olla vajalik annust vähendada või hemodialüüsravi saavatel patsientidel annust suurendada. Valproehape on dialüüsitav (vt lõik 4.9). Annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi kliinilise jälgimise tulemusele (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht lõik 3 „Kuidas valproehapet võtta“

Neeruhaigusega patsiendid

Teie arst võib otsustada ravimi annust muuta.

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 5.3

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati täiskasvanud rottidel ja koertel pärast suukaudset manustamist annustes 1250 mg/kg/ööpäevas ja 150 mg/kg/ööpäevas munandite degeneratsiooni/atroofiat või spermatogeneesi kõrvalekaldeid ning munandite kaalu vähenemist.

Noortel rottidel täheldati munandite kaalu vähenemist ainult maksimaalset talutavat annust (240 mg/kg/ööpäevas intraperitoneaalselt või intravenoosselt) ületavate annuste korral, ilma kaasnevate histopatoloogiliste muutusteta. Talutavate annuste (kuni 90 mg/kg/ööpäevas) manustamisel ei täheldatud mõju meeste reproduktiivorganitele. Nende andmete põhjal ei peetud noorloomi munandite leidude suhtes vastuvõtlikumaks kui täiskasvanuid. Munandite leidude tähtsus lastel ei ole teada.

Fertiilsuuringus rottidega ei muutnud valproehape annustes kuni 350 mg/kg ööpäevas isaste reproduktiivsust. Siiski on meeste viljatust täheldatud inimestel soovimatu toimena (vt lõigud 4.6 ja 4.8).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek oktoober 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	28. november 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	27. jaanuar 2022