

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis turimais mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenimis apie įgimtas akių formavimosi ydas esant ekspozicijai nėštumo laikotarpiu, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp valproato vartojimo ir įgimtų akių formavimosi ydų yra patvirtintas. Buvo nustatyti 23 atvejai, kai vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato, atsirado tinklainės raukšlė / tinklainės rozetė / tinklainės koloboma ir koloboma. Visi atvejai buvo sunkūs. Dauguma atvejų buvo vartojama vien valproato ir motinos vartojama valproato paros dozė neviršijo terapinių dozių ribų. 22 iš 23 (95,7 %) atvejų buvo pranešta apie susijusias įgimtas formavimosi ydas, įskaitant 13 atvejų, kai buvo pranešta apie antikonvulsantų sukeltą vaisiaus sindromą (angl. *foetal anticonvulsant syndrome*). 23 atvejų aprašymai rodo, kad 18 atvejų pasireiškė vaikams, kuriems buvo veido dismorfizmas ar dismorfizmas. *PRAC* padarė išvadą, kad būtina atitinkamai atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, informacinius dokumentus (*PCS 4.6* skyrių ir *PL 2* skyrių).

Be to, atsižvelgiant į turimus duomenis, įskaitant 2 atvejus, kai pranešta apie susidariusią valproato koncentraciją kraujo serume ir traukulių kontrolės nebuvimą, valproato skiriant hemodializėmis gydomiems pacientams, *PRAC* mano, kad jungtinių duomenų pakanka, kad į *PCS 4.2* skyrių būtų įtrauktas išpėjimas, jog pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, gydymo hemodializėmis metu gali pasireikšti vaistinio preparato veiksmingumo stoka.

Be to, atsižvelgiant į kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos *PCS 5.3* skyriuje pateiktą informaciją, *PRAC* sutinka įtraukti tekstą apie sėklidžių pokyčius valproato skiriant suaugusiems laboratoriniams gyvūnams ir jų jaunikliams.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Valproato vartojimas nėštumo laikotarpiu gali sukelti klausos susilpnėjimą ar apkurtimą dėl įgimtų ausies ir (arba) nosies formavimosi ydų (antrinis poveikis) ir (arba) dėl tiesioginio toksinio poveikio klausos funkcijai. Aprašyti ir vienpusio, ir abipusio apkurtimo ar klausos susilpnėjimo atvejai. Apie baigtis pranešta ne visais atvejais. Tais atvejais, kai apie baigtis pranešta, dauguma atvejų klausla neatsistatė.

Valproato vartojimas nėštumo laikotarpiu gali sukelti įgimtų akių formavimosi ydų (įskaitant kolobomas, mikroftalmiją), apie kurias buvo pranešta kartu su kitomis įgimtomis formavimosi ydomis. Tokios įgimtos akių formavimosi ydos gali pakenkti regai.

Pakuotės lapelio 2 skyrius

Rizika, susijusi su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu (nepriklausomai nuo ligos, kuriai gydyti valproatas vartojamas)

- Jeigu planuojate pastoti ar esate nėščia, nedelsdama aptarkite tai su gydytoju.
- Valproato vartojimas nėštumo laikotarpiu yra susijęs su rizika. Kuo didesnė dozė, tuo didesnė rizika, tačiau kiekviena dozė yra susijusi su rizika.
- Vaistas gali sukelti sunkių apsigimimų ir turėti įtakos vaiko raidai ir augimui. **Dažniausiai pranešti apsigimimai, apie kuriuos pranešta, yra įskilas stuburas (netinkamai susiformavę stuburo kaulai), įgimtos veido ir kaukolės formavimosi ydos, įgimtos širdies, inkstų, šlapimo takų ir lyties organų formavimosi ydos, galūnių defektai- ir daugybinės susijusios įgimtos formavimosi ydos, apimančios kelis organus ir kūno dalis. Apsigimimai gali sukelti negalia, kuri gali būti sunki.**
- Pranešta apie klausos problemas ar apkurtimą vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo valproato.
- **Pranešta apie įgimtas akių formavimosi ydas vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo valproato, kartu pasireiškiant ir kitoms įgimtomis formavimosi ydoms. Tokios įgimtos akių formavimosi ydos gali pakenkti regai.**
- Jeigu vartojate valproato nėštumo metu, Jums, palyginti su kitomis moterimis, yra didesnė rizika susilaukti kūdikio su apsigimimais, kuriuos būtina gydyti. [...].

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.2 skyrius

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga inkstu nepakankamumu, gali reikėti mažinti dozę, o jeigu taikomas gydymas hemodializėmis, dozę gali reikėti didinti. <Veiklioji medžiaga> dializės metu yra šalinamas iš organizmo (žr. 4.9 skyrių). Dozę reikia koreguoti remiantis klinicine paciento stebėseną (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelio 3 skyrius. Kaip vartoti X

Pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimų

Gydytojas gali nuspręsti koreguoti Jums skiriamą dozę.

Preparato charakteristikų santrauka

- 5.3 skyrius

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu pranešta apie sėklidžių degeneraciją / atrofiją ar spermatogenezės sutrikimus ir sėklidžių svorio sumažėjimą suaugusiems žiurkių ir šunų patinams, kai per burną buvo skiriamos atitinkamai 1 250 mg/kg kūno svorio ir 150 mg/kg kūno svorio paros dozės.

Žiurkių jaunikliams sėklidžių svorio sumažėjimas buvo nustatytas tik skiriant dozes, kurios viršijo didžiausią toleruojamą dozę (nuo 240 mg/kg kūno svorio per parą vartojant į pilvaplovės ertmę ar į veną), ir jis nebuvo susijęs su histologiniais patologiniais pokyčiais. Skiriant toleruojamas dozes (iki 90 mg/kg kūno svorio per parą), poveikio patinų reprodukciniam organams nenustatyta. Remiantis šiais duomenimis, gyvūnų jaunikliai nėra laikomi jautresniais poveikiui sėklidėms, palyginti su suaugusiais gyvūnais. Tokių duomenų apie poveikį sėklidėms reikšmė vaikams ir paaugliams nėra žinoma.

Poveikio vislumui tyrimo su žiurkėmis metu valproato paros dozės iki 350 mg/kg kūno svorio įtakos patinų reprodukciniai elgsenai nedarė. Vis dėlto vyrų nevaisingumas yra identifikuotas kaip nepageidaujamas poveikis žmonėms (žr. 4.6 ir 4.8 skyrius).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. lapkričio 28 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2022 m. sausio 27 d.