

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par valproiskābi, nātrija valproātu, valproāta pivoksilu, seminātrija valproātu, valpromīdu, bismuta valproātu, kalcija valproātu, magnija valproātu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par acu malformācijām, kuras izraisījusi valproāta iedarbība *in utero*, *PRAC* uzskata, ka ir noteikta cēloņsakarība starp valproātu un acu malformāciju. Bērniem, kuri bija pakļauti valproāta iedarbībai *in utero*, konstatēja 23 tīklenes krokas/tīklenes rozetes/tīklenes kolobomas un kolobomas gadījumus. Visi gadījumi bija nopietni. Lielākajā daļā gadījumu valproātu lietoja monoterapijā, un mātei lietotā ikdienas valproāta deva nepārsniedza terapeitiskās devas diapazonu. 22/23 (95,7%) gadījumos tika ziņots par saistītām iedzimtām malformācijām, ieskaitot 13 gadījumos ziņoto augļa pretkrampju sindromu. 23 gadījumos sniegtais apraksts norāda, ka 18 gadījumos bērniem bija sejas dismorfisms/dismorfisms. *PRAC* secina, ka attiecīgi jāgroza valproātu saturošu zāļu informācija (ZA 4.6. apakšpunkts un LI 2. punkts).

Turklāt, ņemot vērā pieejamos datus, ieskaitot 2 gadījumus, kuros ziņots par valproāta līmeni serumā un krampju kontroles neesamību, lietojot valproātu pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, *PRAC* uzskata, ka kumulatīvie pierādījumi ir pietiekami, lai ZA 4.2. apakšpunktā iekļautu brīdinājumu, ka pacientiem ar nieru mazspēju beigu stadijā, saņemot hemodialīzi, var nebūt zāļu iedarbības.

Turklāt, saskaņā ar citu pretepilepsijas zāļu ZA 5.3. apakšpunktā sniegto informāciju, *PRAC* piekrīt iekļaut informāciju par atradēm sēkliniekos, valproātu lietojot pieaugušiem un jauniem laboratorijas dzīvniekiem.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par valproiskābi, nātrija valproātu, valproāta pivoksilu, seminātrija valproātu (valproiskābes un nātrija valproāta kombināciju), valpromīdu, bismuta valproātu, kalcija valproātu, magnija valproātu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvās vielas valproiskābi, nātrija valproātu, valproāta pivoksilu, seminātrija valproātu (valproiskābes un nātrija valproāta kombināciju), valpromīdu, bismuta valproātu, kalcija valproātu, magnija valproātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur valproiskābi, nātrija valproātu, valproāta pivoksilu, seminātrija valproātu, valpromīdu, bismuta valproātu, kalcija valproātu, magnija valproātu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

Valproāta iedarbība *in utero* var izraisīt arī dzirdes traucējumus vai kurlumu ausu un/vai deguna malformāciju (sekundārs efekts), un/vai tiešas toksiskas ietekmes uz dzirdes funkciju dēļ. Gadījumu aprakstā ir gan vienpusējs, gan divpusējs kurlums vai dzirdes traucējumi. Par visu gadījumu iznākumiem nav ziņots. Ziņojumos par iznākumu lielākajā daļā gadījumu atveseļošanās nenotika.

Valproāta iedarbība *in utero* var izraisīt acu malformācijas (ieskaitot kolobomas, mikroftalmus), par kurām ziņots saistībā ar citām iedzimtām malformācijām. Šīs acu malformācijas var ietekmēt redzi.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Grūtniecības laikā lietota valproāta radītais risks (neatkarīgi no slimības, kuras ārstēšanai lieto valproātu):

- ja plānojat grūtniecību vai esat grūtniece, nekavējoties konsultējieties ar ārstu,
- valproāta lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar risku; jo lielāka ir zāļu deva, jo augstāks risks, lai gan visas devas rada risku,
- tas var izraisīt būtiskus iedzimtus defektus un ietekmēt bērna attīstību augšanas laikā. **Visbiežāk ziņotie** iedzimtie defekti, kas ziņoti, ietver *spina bifida* (kad mugurkauls nav pareizi attīstījies), sejas un galvaskausa malformācijas, sirds, nieru, urīnizvades sistēmas un dzimumorgānu malformācijas, ekstremitāšu defektus **un daudzas ar to saistītas malformācijas, kas ietekmē vairākus orgānus un ķermeņa daļas. Iedzimtie defekti var izraisīt invaliditāti, kas var būt smaga,**
- bērniem, kas grūtniecības laikā tika pakļauti valproāta iedarbībai, ir ziņots par dzirdes traucējumiem vai kurlumu,
- **bērniem, kas grūtniecības laikā tika pakļauti valproāta iedarbībai, ziņots par acu malformācijām saistībā ar citām iedzimtām malformācijām. Šīs acu malformācijas var ietekmēt redzi,**
- ja lietojat valproātu grūtniecības laikā, Jums ir augstāks risks nekā citām sievietēm, ka bērnam būs iedzimti defekti, kam nepieciešama medicīniska ārstēšana. [...]

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Pacienti ar nieru mazspēju

Pacientiem ar nieru mazspēju, var būt nepieciešams samazināt devu vai palielināt devu pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze. <aktīvā viela> ir dializējama (skatīt 4.9. apakšpunktu). Dozēšana jāpiemēro atbilstoši pacienta klīniskajai uzraudzībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

3. punkts. Kā lietot X

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārsts var izlemt pielāgot Jūsu devu.

Zāļu apraksts

- 5.3. apakšpunkts

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pieaugušām žurkām un suņiem ziņots par sēklinieku deģenerāciju/atrofiju vai spermatogēnēzes patoloģiju un sēklinieku svara samazināšanos pēc attiecīgi 1250 mg/kg/dienā un 150 mg/kg/dienā perorālas lietošanas.

Jaunām žurkām sēklinieku svara samazināšanās tika novērota tikai tad, ja lietotās devas pārsniedza maksimālo panesamo devu (no 240 mg/kg/dienā intraperitoneāli vai intravenozi), un tā bija bez saistītām histopatoloģiskām izmaiņām. Panesamās devās (līdz 90 mg/kg/dienā) ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem nenovēroja. Pamatojoties uz šiem datiem, jauni dzīvnieki netika uzskatīti par jutīgākiem attiecībā uz atradēm sēkliniekos nekā pieauguši dzīvnieki. Šo atražu sēkliniekos nozīme pediatrikajā populācijā nav zināma.

Fertilitātes pētījumā ar žurkām valproāts devās līdz 350 mg/kg/dienā neizmainīja tēviņu reproduktīvās spējas. Tomēr vīriešu neauglība ir atzīta par nevēlamu blakusparādību cilvēkiem (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 28. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2022. gada 27. janvāris