

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Sett i lys av tilgjengelige data om misdannelser i øyet under *in utero*-eksponering fra litteratur og spontane rapporter, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom valproat og misdannelser i øyet kan fastslås. 23 tilfeller av foiddannelser i netthinnen/at netthinnen vokser i rosetter/kolobom i netthinnen og kolobom hos barn eksponert for valproat *in utero* ble registrert. Alle tilfellene var alvorlige. I de fleste tilfellene ble valproat brukt som monoterapi, og mødrenes daglige doser med valproat oversteg ikke det terapeutiske doseringsintervallet. I 22/23 (95,7 %) tilfeller ble assosierte medfødte misdannelser rapportert, inkludert 13 tilfeller der det ble rapportert om føtalt antikonvulsiva syndrom. Hendelsesforløpet som ble innhentet for de 23 tilfellene indikerte at 18 av tilfellene forekom hos barn med ansiktsdysmorfisme/dysmorfisme. PRAC konkluderer med at produktinformasjonen (preparatomtalens pkt. 4.6 og pakningsvedleggets avsnitt 2) bør endres i henhold til dette.

Sett i lys av tilgjengelige data, inkludert 2 rapporterte tilfeller om serumnivåer av valproat og mangel på anfallskontroll når valproat ble administrert til pasienter på hemodialyse, vurderer PRAC i tillegg de kumulative bevisene som tilstrekkelige til å inkludere en advarsel i preparatomtalens pkt. 4.2 om at pasienter med terminal nyresvikt kan oppleve manglende effekt av legemidler når de får hemodialyse.

Videre samtykker PRAC å inkludere informasjon om testikulære funn ved bruk av valproat hos voksne og unge laboratoriedyr, i tråd med informasjon som er beskrevet i preparatomtalens pkt. 5.3 for andre antiepileptiske legemidler.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene** (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

## Preparatomtale

- Pkt. 4.6

*In utero*-eksponering for valproat kan også føre til hørselshemming eller døvhet på grunn av misdannelser i øret og/eller nesen (sekundær effekt) og/eller til direkte toksisitet på hørselsfunksjonen. Både uni- og bilateral døvhet eller hørselshemming er beskrevet. Utfall ble ikke rapportert for alle tilfeller, men i de fleste tilfeller der utfall ble rapportert, var effekten ikke reversibel.

**In utero-eksponering for valproat kan føre til misdannelser i øyet (inkludert kolobomer, mikroftalmus) som har blitt rapportert i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse misdannelsene i øyet kan påvirke synet.**

## Pakningsvedlegg avsnitt 2:

Risiko ved bruk av valproat under graviditet (uavhengig av tilstanden valproat brukes mot)

- Rådfør deg umiddelbart med lege dersom du planlegger å få barn eller er gravid.
- Valproat er forbundet med en risiko hvis det brukes under graviditet. Jo høyere dose, desto høyere er risikoen, men alle doser innebærer en risiko.
- Valproat kan medføre alvorlige fosterskader og kan påvirke måten barnet utvikler seg på under vekst. **De hyppigst rapporterte fosterskadene som er rapportert inkluderer spina bifida** (ryggmargsbrokk, en tilstand hvor ryggvirvlene ikke er riktig utviklet), misdannelser i ansikt og hodeskalle, hjerte, nyrer, urinveier, kjønnsorganer, armer og bein **og flere relaterte misdannelser som påvirker flere organer og deler av kroppen. Fosterskader kan føre til alvorlige funksjonshemminger.**
- Hørselsproblemer eller døvhet er rapportert hos barn eksponert for valproat under graviditeten.
- **Misdannelser i øyet har blitt rapportert hos barn som ble utsatt for valproat under graviditeten i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse misdannelsene i øyet kan påvirke synet.**
- Hvis du bruker valproat under graviditet, har du høyere risiko enn andre kvinner for å få et barn med medfødte misdannelser som krever medisinsk behandling. [...].

## Preparatomtale

- Pkt. 4.2

Hos pasienter med nyreinsuffisient

**Det kan være nødvendig å redusere dosen hos pasienter med nyreinsuffisiens, eller øke dosen hos pasienter på hemodialyse. <Virkestoff> er dialyserbart (se pkt. 4.9). Dosering bør endres i henhold til klinisk overvåking av pasienten (se pkt. 4.4)**

## Pakningsvedlegg avsnitt 3. Hvordan du bruker X

Pasienter med nyreproblemer

**Legen kan beslutte å justere dosen din.**

## Preparatomtale

- Pkt. 5.3

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering, ble det rapportert testikkeldegenerasjon/-atrofi eller abnormaliteter i spermatogenesisen og en reduksjon i testikkelvekt hos voksne rotter og hunder etter oral administrering ved doser på henholdsvis 1250 mg/kg/dag and 150 mg/kg/dag.

Hos unge rotter, ble det kun observert en reduksjon i testikkelvekten ved doser som oversteg maksimal tolerert dose (fra 240 mg/kg/dag ved intraperitoneal eller intravenøs administrasjon) og med ingen assosierte histologiske forandringer. Ingen effekter på de mannlige reproduksjonsorganene ble observert ved tolererte doser (opptil 90 mg/kg/dag). Basert på disse dataene er ungdyr ikke vurdert som mer mottakelige for testikulære funn enn voksne. Relevansen av de testikulære funnene for pediatrik populasjon er ukjent.

I en fertilitetsstudie på rotter, endret ikke valproat hannens reproduktive ytelse ved doser på opptil 350 mg/kg/dag. Mannlig infertilitet har likevel blitt identifisert som en uønsket effekt hos mennesker (se pkt. 4.6 og 4.8).

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Oktober 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	28. november 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	27. januar 2022