

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý, sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry a spontánnych hlásení o očných malformáciách v dôsledku *in utero* expozície, je výbor PRAC toho názoru, že príčinná súvislosť medzi valproátom a očnou malformáciou je preukázaná. Zaznamenalo sa 23 prípadov výskytu záhybu /rozety / kolobómu sietnice a kolobómu u detí vystavených valproátu *in utero*. Všetky prípady boli závažné. Vo väčšine prípadov bol valproát používaný ako monoterapia a denná dávka valproátu u matiek neprekračovala terapeutické rozmedzie dávok. V 22/23 (95,7 %) prípadoch boli hlásené súvisiace kongenitálne malformácie, vrátane 13 prípadov fetálneho antikonvulzívneho syndrómu. Naratívy, poskytnuté v 23 prípadoch, poukazujú na to, že 18 z týchto prípadov sa vyskytlo u detí s faciálnym dysmorfizmom / dysmorfizmom. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch (Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) časť 4.6 a Písomná informácia pre používateľa (PIL) časť 2) obsahujúcich valproát, majú byť zodpovedajúcim spôsobom upravené.

Okrem toho, vzhľadom na dostupné údaje zahŕňajúce 2 prípady hlásenia sérových hladín valproátu a nedostatočnej kontroly záchvatov pri podávaní valproátu pacientom na hemodialýze, výbor PRAC považuje kumulatívne dôkazy za dostatočné na zahrnutie upozornenia do časti 4.2 v SPC, že u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek môže byť počas hemodialýzy účinok lieku nedostatočný..

Okrem toho, v súlade s informáciami uvedenými v časti 5.3 SPC iných antiepileptík (antiepileptic drugs, AED), výbor PRAC súhlasí s pridaním textu o testikulárnych nálezoch pri použití valproátu u dospelých laboratórnych zvierat a mláďat.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý, je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toho stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6

Expozícia valproátu *in utero* môže spôsobiť aj poruchy sluchu alebo stratu sluchu spôsobenú malformáciami ucha a/alebo nosa (sekundárny účinok) a/alebo priamou toxicitou na funkciu sluchu. Prípady preukázali unilaterálnu aj bilaterálnu stratu sluchu alebo problémy so sluchom. Výsledky neboli hlásené pre všetky prípady. Tam, kde boli výsledky hlásené, vo väčšine prípadov nedošlo k náprave.

Expozícia valproátu *in utero* môže spôsobiť očné malformácie (vrátane kolobómov, mikroftalmu), ktoré boli hlásené v súvislosti s inými kongenitálnymi malformáciami. Tieto očné malformácie môžu mať vplyv na zrak.

Písomná informácia pre používateľa

časť 2:

Riziká valproátu, ak je užívaný počas tehotenstva (bez ohľadu na ochorenie, na ktoré je užívaný):

- Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak plánujete tehotenstvo alebo ak ste tehotná.
- Ak sa valproát užíva počas tehotenstva, predstavuje riziko. Čím vyššia je dávka, tým vyššie je riziko, ale riziko predstavujú všetky dávky.
- Valproát môže spôsobiť závažné vrodené poruchy a ovplyvniť spôsob vývoja dieťaťa počas jeho rastu. **Najčastejšie hlásené vrodené poruchy, ktoré boli hlásené, zahŕňajú spina bifida (kosti chrbtice nie sú správne vyvinuté); malformácie tváre a lebky; malformácie srdca, obličiek, močových ciest a pohlavných orgánov; poškodenia končatín a početné súvisiace malformácie postihujúce viaceré orgány a časti tela. Vrodené chyby môžu viesť k postihnutiam, ktoré môžu byť závažné.**
- U detí vystavených valproátu počas tehotenstva boli hlásené problémy so sluchom alebo strata sluchu.
- **U detí vystavených valproátu počas tehotenstva boli hlásené očné malformácie v súvislosti s inými vrodenými malformáciami. Tieto očné malformácie môžu mať vplyv na zrak.**
- Ak užívate valproát počas tehotenstva, je u vás vyššie riziko ako u ostatných tehotných žien, že vaše dieťa bude mať vrodené poruchy vyžadujúce odbornú liečbu. [...].

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.2

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť nevyhnutné znížiť dávku alebo u pacientov na hemodialýze môže byť nevyhnutné zvýšiť dávku. <liečivo> je dialyzovateľný (pozri časť 4.9). Dávkovanie sa má upraviť podľa klinického monitorovania pacienta (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

časť 3. Ako <používať> X

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Lekár sa môže rozhodnúť pre úpravu vašej dávky.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 5.3

V štúdiách toxicity s opakovaným dávkovaním boli u dospelých potkanov a psov, po perorálnom podaní dávok 1250 mg/kg/deň a 150 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, hlásené degenerácia/atrofia semenníkov alebo abnormality v spermatogenéze a zníženie hmotnosti semenníkov.

U potkaních mláďat bol pokles hmotnosti semenníkov pozorovaný iba pri dávkach presahujúcich maximálnu tolerovanú dávku (od 240 mg/kg/deň intraperitoneálne alebo intravenózne) a bez súvisiacich histopatologických zmien. Pri tolerovaných dávkach (do 90 mg/kg/deň) neboli pozorované žiadne účinky na samčie reprodukčné orgány. Na základe týchto údajov sa mláďatá nepovažovali za náchylnejšie na testikulárne nálezy ako dospelí jedinci. Relevantnosť testikulárnych nálezov u pediatrickej populácie je neznáma. V štúdií fertility na potkanoch valproát v dávkach do 350 mg/kg/deň nemenil reprodukčnú schopnosť samcov. Mužská neplodnosť však bola identifikovaná ako nežiaduci účinok u ľudí (pozri časti 4.6 a 4.8).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh október 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	28. november 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27. január 2022