

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kyseliny valproové, natrium-valproátu, valproát-pivoxilu, heminatrium-valproátu, valpromidu, bizmut-valproátu, kalcium-valproátu a magnesium-valproátu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupná data o malformacích oka během expozice valproátu in utero z literatury a ze spontánních hlášení je výbor PRAC toho názoru, že kauzální souvislost mezi valproátem a malformacemi oka je prokázána. Bylo zaznamenáno 23 případů retinálního záhybu / rozety sítnice / kolobomu retiny a kolobomu u dětí, které byly vystaveny valproátu in utero. Všechny případy byly závažné. Ve většině případů byl valproát užíván jako monoterapie a denní dávka valproátu užívaná matkou nepřekračovala terapeutické rozmezí dávek. Ve 22 případech ze 23 (tj. 95,7 %) byly hlášeny související vrozené malformace, včetně 13 hlášených případů fetálního syndromu antikonzulziv. Z podrobnějšího popisu těchto 23 případů vyplývá, že 18 z nich se týká dětí s faciálním dysmorfismem / dysmorfismem. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku (bod 4.6 SmPC a bod 2 PIL) u přípravků obsahujících valproát mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Dále na základě dostupných dat, zahrnujících 2 případy hlášení sérových hladin valproátu a nedostatečné kontroly záchvatů při podávání valproátu pacientům na hemodialýze, považuje výbor PRAC tyto kumulativní důkazy za dostatečné k tomu, aby do bodu 4.2 SmPC bylo zahrnuto varování, že u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění může při provádění hemodialýzy docházet k nedostatečnému účinku léčiva.

Dále v souladu s informacemi uvedenými v bodě 5.3 SmPC jiných antiepileptik výbor PRAC souhlasí se zahrnutím formulace, že při použití valproátu byly zjištěny nálezy na varlatech u dospělých I juvenilních laboratorních zvířat.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny valproové, natrium-valproátu, valproát-pivoxilu, heminatrium-valproátu, valpromidu, bizmut-valproátu, kalcium-valproátu, magnesium-valproátu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu valproovou, natrium-valproát, valproát-pivoxilu, heminatrium-valproát, valpromid, bizmut-valproátu, kalcium-valproát, magnesium-valproát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem kyseliny valproové, natrium-valproátu, valproát-pivoxilu, heminatrium-valproátu, valpromidu, bizmut-valproátu, kalcium-valproátu, magnesium-valproátu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Expozice valproátu *in utero* může také vést k poruchám sluchu nebo hluchotě v důsledku malformací ucha a/nebo nosu (sekundární účinek) a/nebo k přímému poškození sluchové funkce. Jsou popsány případy jednostranné i oboustranné hluchoty nebo poškození sluchu. Výsledky nebyly ve všech případech hlášeny. Pokud byly výsledky hlášeny, ve většině případů nedošlo k zotavení.

Expozice valproátu in utero může mít za následek malformace oka (včetně kolobomů a mikroftalmů), které byly hlášeny ve spojení s dalšími kongenitálními malformacemi. Tyto malformace oka mohou ovlivňovat vidění.

Příbalová informace bod 2:

Rizika valproátu, je-li užíván během těhotenství (bez ohledu na onemocnění, pro které je užíván):

- Sdělte neprodleně svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět nebo jste těhotná.
- Valproát přináší riziko, je-li užíván během těhotenství. Čím je vyšší dávka, tím je riziko větší, ale všechny dávky přinášejí riziko.
- Může dojít k vážným vrozeným vadám a ovlivnění způsobu vývoje dítěte během jeho růstu. **Nejčastěji hlášené** vrozené vady, ~~kteřé byly hlášeny~~, zahrnují rozštěp páteře (*spina bifida*, kdy kosti páteře nejsou správně vyvinuty); malformace (znetvoření) obličeje a lebky; malformace srdce, ledvin, močových cest a pohlavních orgánů; defekty (vady) končetin **a mnohočetné související malformace, které postihují několik orgánů a částí těla. Vrozené vady mohou mít za následek postižení, která mohou být závažná.**
- U dětí vystavených působení valproátu během těhotenství byly hlášeny problémy se sluchem nebo hluchota.
- **U dětí vystavených valproátu během těhotenství byly hlášeny malformace oka ve spojení s dalšími vrozenými malformacemi. Tyto malformace oka mohou ovlivňovat vidění.**
- Užíváte-li valproát během těhotenství, je u Vás vyšší riziko než u ostatních těhotných žen, že Vaše dítě bude mít vrozené vady vyžadující odbornou léčbu. [...].

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

U pacientů s renální insuficiencí

U pacientů s renální insuficiencí může být nutné dávku snížit a u pacientů na hemodialýze naopak dávku zvýšit. < Léčivá látka > je dialyzovatelný (viz bod 4.9). Dávkování má být upraveno na základě klinického sledování pacienta (viz bod 4.4).

Příbalová informace bod 3. Jak se přípravek X užívá

Pacienti s problémy s ledvinami

Váš lékař může rozhodnout o úpravě dávky.

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 5.3

Ve studiích toxicity při opakovaném podávání byly u dospělých potkanů a psů po perorálním podávání v dávkách 1 250 mg/kg/den, resp. 150 mg/kg/den hlášeny degenerace/atrofie varlat nebo abnormality spermatogeneze a snížení hmotnosti varlat.

U mlád'at potkanů byl pokles hmotnosti varlat pozorován pouze při dávkách překračujících maximální tolerovanou dávku (od 240 mg/kg/den intraperitoneálně nebo intravenózně) a bez souvisejících histopatologických změn. Při tolerovaných dávkách (do 90 mg/kg/den) nebyly zaznamenány žádné účinky na samčí reprodukční orgány. Na základě těchto dat nebyla mlád'ata považována za náchylnější k nálezům na varlatech než dospělí jedinci. Relevance nálezů na varlatech pro pediatrickou populaci není známa.

Ve studii fertility na potkanech nezměnil valproát v dávkách až 350 mg/kg/den reprodukční výkonnost samců. Mužská neplodnost však byla identifikována jako nežádoucí účinek u člověka (viz body 4.6 a 4.8).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	28. listopadu 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. ledna 2022