

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат, научните заключения са, както следва:

Взаимодействие тип „лекарство-лекарство“ между валпроат и клозапин: потенциални ефекти за поява на миокардит и потенциални ефекти за поява на неутропения/агранулоцитоза

Няколко литературни проучвания, т.е. от Vickers et al (2022), Malik et al (2018) и Yang et al (2023), показват взаимодействие между валпроат и клозапин. В последствие проучванията показват по-висока честота на НЛР при комбинираната употреба на валпроат и клозапин и предполагат, че употребата на валпроат по време на започване на клозапин се явява рисков фактор за индуцирано от клозапин възпаление и сериозни нежелани събития като миокардит и неутропения.

ПРУ на всички продукти, съдържащи валпроат, трябва да актуализират продуктовата информация. Съобщени са случаи на адитивни нежелани ефекти при едновременна употреба. Употребата на валпроат може да увеличи риска от индуцирана от клозапин токсичност.

Еозинофилна пневмония

Въпреки че плевралният излив вече е включен в продуктовата информация на валпроат, еозинофилният произход на плевралния излив, причинен от валпроат, трябва да бъде по-добре пояснен в продуктовата информация на валпроат, като уточнение на съществуващия термин, за да бъде отразен по-добре в научната литература.

Хиперпигментация

С оглед на наличните данни от 6 свързани случая на хиперпигментация на кожата, лигавицата или ноктите, с правдоподобно време на поява и без замъгляващи фактори, включително случаи с отзвучаването им след спиране на приема, водещата държава членка счита, че причинно-следствена връзка между валпроат и хиперпигментация най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава и се съгласява с ПРУ, че продуктовата информация на продукти, съдържащи валпроат, трябва да бъде съответно изменена.

Тежки кожни нежелани реакции и ангиоедем

ПРУ на водещия продукт на пазара, Санофи, предложи да се добави предупреждение за тежки кожни нежелани реакции (SCARs) и ангиоедем в точка 4.4 на КХП (включително съответните точки на листовката). Предложеното предупреждение е в съответствие с ръководството за SCAR. Затова PRAC препоръчва актуализиране на продуктовата информация.

След като прегледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащи валпроева киселина, натриев валпроат, валпроат пивоксил, семинатриев валпроат, валпромид, бисмутов валпроат, калциев валпроат, магнезиев валпроат е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна на условията на разрешението(ата) за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупреждение трябва да бъде добавено както следва:

Тежки кожни нежелани реакции и ангиоедем

Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), като синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), еритема мултиформе и ангиоедем, са съобщени във връзка с лечението с валпроат. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на сериозни кожни прояви и да бъдат наблюдавани внимателно. В случай, че се наблюдават признаци на SCARs или ангиоедем, е необходима бърза оценка и лечението трябва да се преустанови, ако диагнозата на SCAR или ангиоедем се потвърди.

- Точка 4.5

Взаимодействие(я) трябва да се добави(ят) както следва:

Клозапин

Едновременното лечение с валпроат и клозапин може да повиши риска от неутропения и клозапин-индуциран миокардит. Ако е необходима съпътстваща употреба на валпроат с клозапин, е необходимо внимателно проследяване и за двете събития.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде изменена в СОК Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Плеврален излив (еозинофилен)

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК Нарушения на кожата и подкожната тъкан с честота „с неизвестна честота“:

Хиперпигментация

Листовка

- Точка 2. Какво трябва да знаете преди да приемете <продукт>

[...]

НЕЗАБАВНО СЕ СВЪРЖЕТЕ С ЛЕКАР:

- Има съобщения за сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, еритема мултиформе и ангиоедем във връзка с лечението с

валпроат. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.

[...]

Говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство

• Ако някога сте имали тежък кожен обрив или лющене на кожата, мехури и/или рани в устата след прием на валпроат.

[...]

Други лекарства и X

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Някои други лекарства могат да повлияят ефектите на валпроат или обратното. Те включват:

клозапин (за лечение на психични заболявания)

- Точка 4. Възможни нежелани реакции

Незабавно се свържете с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции. Може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- **Затруднено дишане, болка или натиск в гръдния кош (особено при вдишване), задъх и суха кашлица, дължащи се на натрупване на течност около белите дробове (плеврален излив)**

Редки: могат да засегнат до 1 на 1000 души

- ~~Затруднено дишане и болка поради изтичане на белодробна течност~~

[...]

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни; може да се нуждаете от медицинско лечение:

С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

- **по-тъмни участъци от кожата и лигавиците (хиперпигментация)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	3 ноември 2024 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 януари 2025 г.