

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for valproinsyre, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valpromid, valproat bismuth, calciumvalproat, valproat magnesium er de videnskabelige konklusioner følgende:

Lægemiddelinteraktion (DDI) mellem valproat og clozapin: Potentielle virkninger på myokarditis og potentielle virkninger på neutropeni/agranulocytose

Flere litteraturundersøgelser, dvs. af Vickers et al (2022), Malik et al (2018) og Yang et al (2023), viser en interaktion mellem valproat og clozapin. Studier tyder konsekvent på en højere forekomst af bivirkninger ved kombineret brug af valproat og clozapin og tyder på, at valproat under initiering af clozapin er en risikofaktor for clozapininduceret inflammation og alvorlige bivirkninger såsom myokarditis og neutropeni.

Indehaverne af markedsføringstilladelse for alle produkter indeholdende valproat skal opdatere produktinformationen. Tilfælde af additive bivirkninger er rapporteret ved samtidig brug. Anvendelse af valproat kan øge risikoen for clozapininduceret toksicitet.

Eosinofil pneumoni

Selvom pleural effusion allerede er anført i bivirkningsafsnittet i produktinformationen for valproat, bør den eosinofile oprindelse af pleural effusion forårsaget af valproat adresseres bedre i produktinformationen for valproat som en uddybning af den eksisterende ordlyd for bedre at afspejle den videnskabelige litteratur.

Hyperpigmentering

I betragtning af tilgængelige data fra 6 relevante tilfælde af hyperpigmentering i huden, slimhinde eller negle, med plausibel tid til indtræden og uden konfunderende faktorer, herunder tilfælde med positiv de-challenge (symptomerne forsvandt ved seponering), finder den ledende medlemsstat, at en kausal sammenhæng mellem valproat og hyperpigmentering i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede og var enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at produktinformationen for produkter indeholdende valproat bør ændres i overensstemmelse hermed.

Svære kutane bivirkninger og angioødem

Den originale indehaver af markedsføringstilladelsen, Sanofi, foreslog at tilføje en advarsel om svære kutane bivirkninger (SCAR'er) og angioødem i produktresuméets punkt 4.4 (herunder tilsvarende afsnit i indlægssedlen). Den foreslåede advarsel er i overensstemmelse med SCAR-vejledningen. PRAC anbefaler derfor en opdatering af produktinformationen.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for valproinsyre, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valpromid, valproat bismuth, calciumvalproat, valproat magnesium er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende valproinsyre, natriumvalproat, valproat pivoxil, valproat seminatrium, valpromid, valproat bismuth, calciumvalproat, valproat magnesium forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Svære kutane bivirkninger og angioødem

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCAR'er) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme og angioødem i forbindelse med valproatbehandling. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudmanifestationer og monitoreres nøje. Hvis der observeres tegn på SCAR'er eller angioødem er øjeblikkelig vurdering nødvendig, og behandling skal seponeres, hvis diagnosen SCAR'er eller angioødem bekræftes.

- Pkt 4.5

En interaktion(er) skal tilføjes som følger:

Clozapin

Samtidig behandling med valproat og clozapin kan øge risikoen for neutropeni og clozapin-induceret myokarditis. Hvis samtidig brug af valproat og clozapin er nødvendig, er omhyggelig monitorering for begge bivirkninger nødvendig.

- Pkt 4.8

Følgende bivirkning skal ændres under systemorganklasse Luftveje, thorax og mediastinum:

Ikke almindelig: Pleural effusion (**eosinofil**)

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden "ikke kendt":

Hyperpigmentering

Indlægsseddel

- Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produkt>

[...]

KONTAKT STRAKS EN LÆGE:

- Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme og angioødem, er rapporteret i forbindelse med valproatbehandling. Søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner beskrevet i

punkt 4.

[...]

Før du tager dette lægemiddel, skal du tale med din læge

• Hvis du nogensinde har haft alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår efter indtagelse af valproat.

[...]

Brug af andre lægemidler sammen med X

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Visse andre lægemidler kan påvirke virkningen af valproat eller omvendt. Disse omfatter:

clozapin (til behandling af psykiske lidelser)

- Punkt 4. Bivirkninger

Kontakt straks en læge, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan få brug for akut lægehjælp:

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- **Åndedrætsbesvær, smerter eller trykken i brystet (især ved indånding), åndenød og tør hoste på grund af ophobning af væske omkring lungerne (pleural effusion)**

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- **Åndedrætsbesvær og smerter på grund af drænage af lungevæske**

[...]

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis nogen af følgende bivirkninger bliver alvorlige eller varer længere end få dage; du kan få brug for medicinsk behandling:

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- **mørkere hudområder og slimhinder (hyperpigmentering)**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	3. november 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	2. januar 2025