

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για το βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό νάτριο, το βαλπροϊκό ρίνοxil, το βαλπροϊκό ημινάτριο, το βαλπρομίδιο, το βαλπροϊκό βισμούθιο, το βαλπροϊκό ασβέστιο και το βαλπροϊκό μαγνήσιο, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση (DDI) μεταξύ βαλπροϊκού και κλοζαπίνης: δυνητικές επιδράσεις στη μυοκαρδίτιδα και δυνητικές επιδράσεις στην ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία, δηλ., οι μελέτες των Vickers *et al* (2022), Malik *et al* (2018) και Yang *et al* (2023), καταδεικνύουν αλληλεπίδραση μεταξύ βαλπροϊκού και κλοζαπίνης. Οι μελέτες καταδεικνύουν σταθερά υψηλότερη επίπτωση ADRs με τη συνδυασμένη χρήση βαλπροϊκού και κλοζαπίνης και αναφέρουν ότι το βαλπροϊκό κατά την έναρξη χορήγησης της κλοζαπίνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επαγόμενη από την κλοζαπίνη φλεγμονή και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα όπως μυοκαρδίτιδα και ουδετεροπενία.

Οι ΚΑΚ όλων των προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό θα πρέπει να ενημερώσουν τις πληροφορίες προϊόντος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αθροιστικών ανεπιθύμητων επιδράσεων κατά την ταυτόχρονη χρήση. Η χρήση του βαλπροϊκού ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενης από την κλοζαπίνη τοξικότητας.

Ηωσινοφιλική πνευμονία

Παρότι η πλευριτική συλλογή αναφέρεται ήδη στην επισήμανση για το βαλπροϊκό, η ηωσινοφιλική προέλευση της πλευριτικής συλλογής που προκαλείται από το βαλπροϊκό θα πρέπει να προσδιορίζεται καλύτερα στις πληροφορίες προϊόντος για το βαλπροϊκό, με συγκεκριμένη αναφορά δίπλα στον υπάρχοντα όρο, προκειμένου να αντανakλάται καλύτερα η επιστημονική βιβλιογραφία.

Υπέρχρωση

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από 6 σχετικές περιπτώσεις υπέρχρωσης του δέρματος, των βλεννογόνων ή των ονύχων, με εύλογο χρόνο εμφάνισης και χωρίς συγχυτικούς παράγοντες, στα οποία συμπεριλαμβάνονται περιπτώσεις θετικής απόκρισης στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου (positive dechallenge), το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση του βαλπροϊκού με την υπέρχρωση είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα και συμφώνησε με τον ΚΑΚ ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες και Αγγειοοίδημα

Ο επικεφαλής ΚΑΚ της επωνυμίας, η Sanofi, πρότεινε να προστεθεί μια προειδοποίηση σχετικά με τις Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SCARs) και το αγγειοοίδημα στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ (καθώς και στις αντίστοιχες παραγράφους του ΦΟΧ). Η προτεινόμενη προειδοποίηση είναι σε συμφωνία με τις οδηγίες για τις SCAR. Ως εκ τούτου, η PRAC συνιστά την επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό νάτριο, το βαλπροϊκό ρίνοxil, το βαλπροϊκό ημινάτριο, το βαλπρομίδιο, το βαλπροϊκό βισμούθιο, το βαλπροϊκό ασβέστιο και

το βαλπροϊκό μαγνήσιο, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο, βαλπροϊκό ρίνοxil, βαλπροϊκό ημινάτριο, βαλπρομίδιο, βαλπροϊκό βισμούθιο, βαλπροϊκό ασβέστιο ή βαλπροϊκό μαγνήσιο, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη προειδοποίηση:

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες και Αγγειοοίδημα

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SCARs) όπως Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), πολύμορφο ερύθημα και αγγειοοίδημα έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με βαλπροϊκό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών εκδηλώσεων και να παρακολουθούνται στενά. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν σημεία SCARs ή αγγειοοιδήματος, απαιτείται άμεση εκτίμηση και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση SCARs ή αγγειοοιδήματος.

- Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί(-ούν) η(οι) ακόλουθη(-ες) αλληλεπίδραση(αλληλεπιδράσεις):

Κλοζαπίνη

Η συγχωρηγούμενη θεραπεία με βαλπροϊκό και κλοζαπίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας και επαγόμενης από την κλοζαπίνη μυοκαρδίτιδας. Εάν η ταυτόχρονη χρήση του βαλπροϊκού με κλοζαπίνη είναι απαραίτητη, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση και για τα δύο συμβάματα.

- Παράγραφος 4.8

Στην SOC «Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου» θα πρέπει να τροποποιηθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια:

Όχι συχνές: Πλευριτική συλλογή (**ηωσινοφιλική**)

Στην SOC «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα «μη γνωστής συχνότητας»:

Υπέρχρωση

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <ονομασία προϊόντος>

[...]

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕ ΕΝΑΝ ΓΙΑΤΡΟ:

- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), πολύμορφο ερύθημα και αγγειοοίδημα έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με βαλπροϊκό. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις τα οποία περιγράφονται στην παράγραφο 4.

[...]

Πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, συζητήστε με τον γιατρό σας

• Εάν έχετε ποτέ εμφανίσει σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή έλκη στο στόμα μετά τη λήψη βαλπροϊκού.

[...]

Άλλα φάρμακα και Χ

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τις επιδράσεις του βαλπροϊκού ή αντίστροφα. Αυτά περιλαμβάνουν:

κλοζαπίνη (για τη θεραπεία προβλημάτων ψυχικής υγείας)

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική φροντίδα:

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- **Δυσκολία στην αναπνοή, πόνος ή αίσθημα πίεσης στο στήθος (ιδίως κατά την εισπνοή), δύσπνοια και ξηρός βήχας λόγω συσσώρευσης υγρού γύρω από τους πνεύμονες (πλευριτική συλλογή)**

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- ~~Δυσκολία στην αναπνοή και πόνος λόγω παροχέτευσης υγρού από τον πνεύμονα~~

[...]

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή διαρκέσει περισσότερο από μερικές ημέρες. Ενδέχεται να χρειάζεστε ιατρική θεραπεία:

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- **πιο σκουρόχρωμες περιοχές του δέρματος και των βλεννογόνων (υπέρχρωση)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Νοεμβρίου 2024
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Ιανουαρίου 2025