

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es)
de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuto, valproato cálcico, valproato magnésico, las conclusiones científicas son las siguientes:

Interacción farmacológica (IF) entre valproato y clozapina: posibles efectos sobre la miocarditis y posibles efectos sobre la neutropenia/agranulocitosis

Varios estudios de literatura, por ejemplo, Vickers et al (2022), Malik et al (2018) y Yang et al (2023) muestran una interacción entre valproato y clozapina. Los estudios indican sistemáticamente una mayor incidencia de ADR con el uso combinado de valproato y clozapina y sugieren que valproato durante el inicio del tratamiento con clozapina es un factor de riesgo de inflamación inducida por clozapina y acontecimientos adversos graves como miocarditis y neutropenia.

Los TAC de todos los productos que contengan valproato deben actualizar la información del producto. Se han notificado casos de efectos adversos aditivos sobre el uso concomitante. El uso de valproato puede aumentar el riesgo de toxicidad inducida por clozapina.

Neumonía eosinofílica

Aunque el derrame pleural ya está indicado para valproato, el origen eosinofílico del derrame pleural causado por valproato debe abordarse mejor en la información del producto de valproato, explicando el término existente, para reflejar mejor la literatura científica.

Hiperpigmentación

En vista de los datos disponibles de 6 casos relevantes de hiperpigmentación en la piel, mucosa o uñas, con un tiempo de aparición plausible y sin factores de confusión, incluidos los casos con retirada positiva, el Estado Miembro de referencia considera que una relación causal entre valproato e hiperpigmentación es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó, y acordó con el TAC, que la información del producto de los productos que contienen valproato debe modificarse en consecuencia.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves y angioedema

El TAC innovador, Sanofi propuso añadir una advertencia sobre las RACG y el angioedema en la sección 4.4 de la FT (incluidas las secciones correspondientes de PL). La advertencia propuesta está en consonancia con la guía RACG. Por lo tanto, el PRAC recomienda una actualización de la información del producto.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas del ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuto, valproato cálcico, valproato magnésico, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del/de los medicamento(s) que contienen ácido valproico, valproato sódico, valproato pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato bismuto, valproato cálcico, valproato magnésico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto>

- **Sección 4.4**

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Reacciones adversas cutáneas graves y angioedema

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas graves y monitorizarlos estrechamente. En caso de que se observen signos de RACG o angioedema, se necesita una evaluación rápida y se debe interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico de RACG o angioedema.

- **Sección 4.5**

Se debe añadir una(s) interacción(es) de la siguiente manera:

Clozapina

El tratamiento concomitante con valproato y clozapina puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.

- **Sección 4.8**

La siguiente reacción adversa debe modificarse en el SOC, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Derrame pleural (**eosinofílico**)

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con frecuencia “desconocida”:

Hiperpigmentación

Prospecto

- **Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <product>**

[...]

CONSULTE A SU MÉDICO INMEDIATAMENTE:

- Se han notificado reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en la sección 4.

[...]

Antes de tomar este medicamento, hable con su médico

• Si ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar valproato.

[...]

Otros medicamentos y X

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de valproato o viceversa. Entre estos medicamentos se incluyen:

clozapina (para tratar enfermedades de salud mental)

- Sección 4. Posibles efectos adversos

Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de los siguientes efectos adversos graves. Es posible que necesite atención médica urgente:

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- **Dificultad para respirar, dolor o presión en el pecho (especialmente al inhalar), dificultad para respirar y tos seca debido a la acumulación de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)**

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- Dificultad para respirar y dolor debido al drenaje de líquido pulmonar

[...]

Informe a su médico o farmacéutico si alguno de los siguientes efectos secundarios se agrava o dura más de unos días; puede necesitar tratamiento médico:

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- **zonas más oscuras de la piel y las mucosas (hiperpigmentación)**

~~<Frequency a assignar>: Dificultad para respirar y dolor debido al drenaje de **la acumulación de líquido pulmonar fuera de los pulmones**~~

~~Sin embargo, el Estado Miembro Principal consideró que el/los TAC(s) deben proporcionar respuestas satisfactorias a la solicitud de información complementaria que se detalla en el anexo.~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	3 de noviembre de 2024
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2 de enero de 2025