

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet valproehappe, naatriumvalproaadi, valproaatpivoksiili, semi-naatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi, magneesiumvalproaadi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Valproaadi ja klosapiini vaheline ravimite koostoime (*drug-drug interaction*, DDI): võimalik toime müokardiidile ja võimalik toime neutropeeniale/agranulotsütoosile

Mitmed kirjanduses avaldatud uuringud, s.o Vickers jt (2022), Malik jt (2018) ja Yang jt (2023), näitavad koostoimet valproaadi ja klosapiini vahel. Uuringud näitavad järjekindlalt kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust valproaadi ja klosapiini kombineeritud kasutamisel ning viitavad sellele, et valproaat on klosapiiniga ravi alustamisel klosapiinist põhjustatud põletiku ja tõsiste kõrvaltoimete, nagu müokardiit ja neutropeenia, riskitegur.

Kõik valproaati sisaldavate ravimite müügiloa hoidjad peavad ravimiteavet uuendama. Samaaegsel kasutamisel on teatatud aditiivsete kõrvaltoimete juhtudest. Valproaadi kasutamine võib suurendada klosapiini põhjustatud toksilisuse riski.

Eosinofiilne kopsupõletik

Kuigi pleuraefusioon on valproaadi ravimiteabes juba märgitud, tuleb valproaadist põhjustatud pleuraefusiooni eosinofiilset päritolu valproaadi ravimiteabes paremini käsitleda, täpsustades olemasolevat terminit, et paremini kajastada teaduskirjandust.

Hüperpigmentatsioon

Pidades silmas olemasolevaid andmeid naha, limaskestast või küünte hüperpigmentatsiooni kuue asjakohase juhtumi kohta, usutavat tekkeaega ja segavate tegurite puudumist, sealhulgas kõrvaltoime taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist (*positive de-challenge*), leiab juhtliikmesriik, et põhjuslik seos valproaadi ja hüperpigmentatsiooni vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele ja nõustus müügiloa hoidjaga, et valproaati sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Masked naha kõrvaltoimed ja angioödeem

Kaubamärgi liider müügiloa hoidja Sanofi tegi ettepaneku lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 (sealhulgas vastavad pakendi infolehe lõigud) hoiatus raskete naha kõrvaltoimete ja angioödeemi kohta. Väljapakutud hoiatus on kooskõlas raskete naha kõrvaltoimete juhistega. Seetõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimiteavet uuendada.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Valproehappe, naatriumvalproaadi, valproaatpivoksiili, semi-naatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi, magneesiumvalproaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et valproehappe, naatriumvalproaadi, valproaatpivoksiili, semi-naatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi, magneesiumvalproaadi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiloo saanud ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Rasked naha kõrvaltoimed ja angioödeem

Seoses valproaatraviga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR), nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformne erüteem ja angioödeem. Patsiente tuleb teavitada tõsiste nahailmingute nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb hoolikalt jälgida. Kui täheldatakse SCAR-i või angioödeemi nähte, on vajalik kiire hindamine ning kui SCAR-i või angioödeemi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi lõpetada.

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine koostoime (koostoimed):

Klosapiin

Valproaadi ja klosapiiniga samaaegne ravi võib suurendada neutropeeniat ja klosapiinist põhjustatud müokardiidi riski. Kui valproaadi ja klosapiini samaaegne kasutamine on vajalik, on vajalik hoolikas jälgimine mõlema toime suhtes.

- Lõik 4.8

Parandada tuleb järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“:

Aeg-ajalt: pleuraefusioon (**eosinofiilne**)

Lisada tuleb järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoer kahjustused“, esinemissagedusega „teadmata“:

Hüperpigmentatsioon

Pakendi infoleht

- Lõik 2 „Mida on vaja teada enne <ravim> võtmist“

[...]

VÕTKE KOHE ÜHENDUST ARSTIGA:

- Valproaatraviga seoses on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), multiformne erüteem ja angioödeem. Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomit.

[...]

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga

- kui teil on kunagi pärast valproaadi võtmist tekkinud tõsine nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus.

[...]

Muud ravimid ja X

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada valproaadi toimet või vastupidi. Siia kuuluvad:

klosapiin (vaimse tervise seisundite raviks)

- Lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest. Te võite vajada kiiret arstiabi:

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- Hingamisraskused, valu või survetunne rinnus (eriti sissehingamisel), hingeldus ja kuiv köha, mis on tingitud vedeliku kogunemisest kopsudes (pleuraefusioon).

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- ~~Hingamisraskus ja valu tingituna kopsuvedeliku drenaažist~~

[...]

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõne päeva; te võite vajada arstiabi:

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- naha ja limaskestade tumedamad alad (hüperpigmentatsioon)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma koosolek: september 2024
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	3. november 2024
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloo hoidja esitab muudatuse taotluse):	2. jaanuar 2025