

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, valproaattiseminatriumia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia ja magnesiumvalproaattia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Valproaatin ja klotsapiinin yhteisvaikutukset: mahdolliset vaikutukset sydänlihastulehdukseen ja mahdolliset vaikutukset neutropeniaan/agranulosytoosiin

Useissa kirjallisuustutkimuksissa (Vickers ym. [2022], Malik ym. [2018] ja Yang ym. [2023]) on havaittu yhteisvaikutuksia valproaatin ja klotsapiinin välillä. Tutkimukset viittaavat johdonmukaisesti siihen, että haittavaikutusten ilmaantuvuus on suurentunut valproaatin ja klotsapiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tutkimukset viittaavat myös siihen, että valproaatin käyttö klotsapiinihoitoa aloitettaessa on klotsapiinin aiheuttamien tulehdusten ja vakavien haittatapahtumien, kuten sydänlihastulehduksen ja neutropenian, riskitekijä.

Kaikkien valproaattia sisältävien valmisteiden myyntilupien haltijoiden on päivitettävä kyseisten valmisteiden valmistetiedot. Samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa on ilmennyt additiivisia haittavaikutuksia. Valproaatin käyttö saattaa suurentaa klotsapiinin aiheuttaman toksisuuden riskiä.

Eosinofiilinen pneumonia

Pleuraeffuusio mainitaan jo valproaatin valmistetiedoissa. Valproaatin aiheuttaman pleuraeffuusion eosinofiilinen alkuperä on kuitenkin tuotava selvemmin esiin tarkentamalla nykyistä mainintaa valproaatin valmistetiedoissa, jotta tiedot kuvastaisivat paremmin tieteellistä kirjallisuutta.

Hyperpigmentaatio

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot kuudesta relevantista ihon, limakalvojen tai kynsien hyperpigmentaatiotapauksesta, joissa aika tapahtuman ilmaantumiseen oli uskottava ja joissa ei ollut sekoittavia tekijöitä (mukana oli myös tapauksia, joissa hyperpigmentaatio hävisi valproaatin käytön päätyttyä), johtava jäsenvaltio katsoo, että syy-yhteys valproaatin käytön ja hyperpigmentaation välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen. PRAC katsoi yhteisymmärryksessä myyntiluvan haltijan kanssa, että valproaattia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Vaikeat ihoreaktiot ja angioedeema

Johtavan valmisteen myyntiluvan haltija Sanofi ehdotti, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 (sekä pakkausselosteen vastaaviin kohtiin) lisätään vaikeita ihoreaktioita ja angioedeemaa koskeva varoitus. Ehdotettu varoitus on vaikeita ihoreaktioita koskevan ohjeistuksen mukainen. Tästä syystä PRAC suosittelee valmistetietojen päivittämistä.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, valproaattiseminatriumia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia ja magnesiumvalproaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että valproiinihappoa, natriumvalproaattia, valproaattipivoksiilia, valproaattiseminatriumia, valpromidia, vismuttivalproaattia, kalsiumvalproaattia tai magnesiumvalproaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino

on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

**Kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat
muutokset**

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

Vaikeat ihoreaktiot ja angioedeema

Valproaattihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), lääkeihottumaa, johon liittyy eosinofilia ja systeeminen oireyhtymä (DRESS), erythema multiformea ja angioedeemaa. Potilaille on kerrottava vakavien ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos vaikeiden ihoreaktioiden tai angioedeeman merkkejä havaitaan, ne on arvioitava viipymättä. Jos vaikean ihoreaktion tai angioedeeman diagnoosi vahvistetaan, hoito on keskeytettävä.

- Kohta 4.5

Seuraava yhteisvaikutus on lisättävä:

Klotsapiini

Samanaikainen valproaatin ja klotsapiinin käyttö saattaa suurentaa neutropenian sekä klotsapiinin aiheuttaman sydänlihastulehduksen riskiä. Jos valproaatin ja klotsapiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, huolellinen seuranta kummankin tapahtuman varalta on tarpeen.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on päivitettävä elinjärjestelmässä ”Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina”:

Melko harvinainen: pleuraeffuusio (**eosinofiilinen**)

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmään ”Iho ja ihonalainen kudos” esiintymistiheydellä ”tuntematon”:

Hyperpigmentaatio

Pakkausseloste

- Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä ennen valmisteen käyttöä

[...]

KERRO VÄLITTÖMÄSTI LÄÄKÄRILLE:

- Valproaattihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–

Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), erythema multiformea ja angioedeemaa. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat minkä tahansa näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä oireista, jotka on kuvattu kohdassa 4.

[...]

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta

• jos sinulla on joskus ilmennyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloiden muodostumista ja/tai suun haavaumia valproaatin ottamisen jälkeen.

[...]

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Valproaatin vaikutus voi muuttua, jos sitä otetaan samanaikaisesti eräiden muiden lääkkeiden kanssa. Valproaatti voi myös vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutukseen. Tällaisia lääkkeitä ovat:

klotsapiini (käytetään psykykkisten häiriöiden hoitoon)

- Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista. Voit tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

Melko harvinainen haittavaikutus, voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta:

- **hengitysvaikeudet, kipu tai paineen tunne rintakehässä (erityisesti sisäänhengityksen yhteydessä), hengenahdistus ja kuiva yskä, jotka johtuvat keuhkojen ympärille kertyneestä nesteestä (keuhkopussin nestekertymä)**

Harvinainen haittavaikutus, voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta:

- hengitysvaikeudet ja kipu, jotka johtuvat nesteen poistamisesta keuhkoista

[...]

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää pidempään kuin muutaman päivän; voit tarvita lääkärin hoitoa:

Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- **tummemmat alueet iholla ja limakalvoilla (hyperpigmentaatio)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.11.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2.1.2025