

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lijek(ove) koji sadrži(e) valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, heminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat, magnezijev valproat znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*, DDI) između valproata i klopazina: mogući učinci na miokarditis i mogući učinci na neutropeniju/agranulocitozu

Nekoliko ispitivanja iz literature, tj. Vickers i sur. (2022), Malik i sur. (2018) i Yang i sur. (2023) ukazalo je na interakciju između valproata i klopazina. Ispitivanja dosljedno ukazuju na veću incidenciju nuspojava kod kombinirane primjene valproata i klopazina i pokazuju da je primjena valproata tijekom uvođenja terapije klopazinom čimbenik rizika za upalu izazvanu klopazinom i za ozbiljne štetne događaje kao što su miokarditis i neutropenija.

Nositelji odobrenja za sve lijekove koji sadrže valproat trebaju ažurirati informacije o lijeku. Zabilježeni su slučajevi aditivnih nuspojava pri istodobnoj primjeni. Primjena valproata može povećati rizik od toksičnosti izazvane klopazinom.

Eozinofilna pneumonija

Dok je pleuralni izljev već naveden kao nuspojava kod valproata, eozinofilno podrijetlo pleuralnog izljeva uzrokovanog valproatom trebalo bi se u informacijama o lijeku za valproat bolje naznačiti, specifikiranjem postojećeg termina, kako bi bolje odražavalo znanstvenu literaturu.

Hiperpigmentacija

S obzirom na dostupne podatke iz 6 relevantnih slučajeva hiperpigmentacije na koži, sluznici ili noktima, s plauzibilnim vremenom do nastupa i bez zbunjujućih čimbenika, uključujući slučajeve koji su imali pozitivan *dechallenge*, vodeća država članica u proceduri smatra da je uzročno-posljedična veza između valproata i hiperpigmentacije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio i složio se s nositeljem odobrenja da je potrebno u skladu s time izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže valproat.

Teške kožne nuspojave i angioedem

Sanofi, kao nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet za vodeći brand, predložio je dodavanje upozorenja o teškim kožnim nuspojavama (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) i angioedema u dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka (uključujući i u odgovarajuće dijelove upute o lijeku). Predloženo upozorenje u skladu je sa smjernicom za SCAR. PRAC stoga preporučuje ažuriranje informacija o lijeku.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, heminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat i magnezijev valproat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) valproatnu kiselinu, natrijev valproat, valproatpivoksil, heminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat, magnezijev valproat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

Teške kožne nuspojave i angioedem

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reaction, SCAR) kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multififormni eritem i angioedem, prijavljene su kod liječenja valproatom. Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima ozbiljnih kožnih manifestacija i pažljivo ih pratiti. U slučaju da se primijete znakovi SCAR-a ili angioedema, potrebna je brza procjena, a liječenje se mora prekinuti ako se potvrdi dijagnoza SCAR-a ili angioedema.

- Dio 4.5

Potrebno je dodati interakciju(e) kako slijedi

Klozapin

Istodobno liječenje valproatom i klozapinom može povećati rizik od neutropenije i klozapinom izazvanog miokarditisa. Ako je istodobna primjena valproata s klozapinom neophodna, potrebno je pažljivo praćenje za oba događaja.

- Dio 4.8

Potrebno je izmijeniti sljedeću nuspojavu unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja“:

Manje često: pleuralni izljev (eozinofilni)

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću "nepoznato":

Hiperpigmentacija

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <ime lijeka>

[...]

ODMAH KONTAKTIRAJTE VAŠEG LIJEČNIKA:

- Ozbiljne kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multififormni eritem i angioedem prijavljeni su kod liječenja valproatom. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

[...]

Obratite se Vašem liječniku prije nego uzmete ovaj lijek

• Ako ste nakon uzimanja valproata ikada dobili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima.

[...]

Drugi lijekovi i X

Obavijestite Vašeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na učinak valproata i obrnuto. To uključuje:

klozapin (za liječenje mentalnih poremećaja)

- Dio 4. Moguće nuspojave

Odmah kontaktirajte liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava. Možda ćete trebati hitnu medicinsku pomoć:

Manje često: mogu se javiti u manje 1 na 100 osoba

- **Otežano disanje, bol ili pritisak u prsištu (osobito pri udisaju), nedostatak zraka i suhi kašalj zbog nakupljanja tekućine oko pluća (pleuralni izljev)**

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- ~~Otežano disanje i bol zbog drenaže tekućine oko pluća~~

[...]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili potraje dulje od nekoliko dana; možda ćete trebati liječenje:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- **tamnija područja kože i sluznica (hiperpigmentacija)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. studenoga 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	2. siječnja 2025.