

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a valproinsavra, nátrium-valproátra, valproát-pivoxilra, valproát-szeminátriumra, valpromidra, valproát-bizmutra, kalcium-valproátra, magnézium-valproátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A valproát és a klozapin között fennálló gyógyszerkölesönhatás (drug-drug interaction, DDI): a myocarditis kialakulására gyakorolt lehetséges hatások, és a neutropenia/agranulocytosis kialakulására gyakorolt lehetséges hatások

Számos szakirodalmi vizsgálat, például Vickers et al (2022), Malik et al (2018) és Yang et al (2023) mutat gyógyszerkölesönhatást a valproát és a klozapin között. A vizsgálatok következetesen azt jelzik, hogy nagyobb a mellékhatások előfordulása a valproát és a klozapin együttes alkalmazása mellett, és arra utalnak, hogy a valproát kockázati tényezőt jelent a klozapin alkalmazásának elkezdésekor a klozapin által kiváltott gyulladás és olyan súlyos nemkívánatos események, mint például a myocarditis és a neutropenia kialakulásában.

Minden valproátot tartalmazó készítmény forgalombahozatali engedély jogosultjának frissítenie kell a kísérőiratokat. Additív mellékhatások eseteit jelentették az együttes alkalmazás során. A valproát növelheti a klozapin által kiváltott toxicitás kockázatát.

Eosinophiliás pneumonia

Bár a pleurális folyadékgyülem már feltüntetésre került a valproát mellékhatásai között, azonban a valproát által kiváltott pleurális folyadékgyülem eozinophil eredetűre jobban ki kell térni a valproát kísérőirataiban, a meglévő kifejezést pontosítani kell annak érdekében, hogy jobban tükrözze a tudományos szakirodalmat.

Hiperpigmentáció

Tekintettel a bőr, nyálkahártya vagy köröm hiperpigmentációjának 6 releváns esetéből rendelkezésre álló adatokra, amelyeknél a kialakulás valószínűsíthető ideje rendelkezésre áll és zavaró tényezők nem állnak fent, beleértve a pozitív dechallenge eseteket is, a vezető tagállam úgy véli, hogy a valproát és a hiperpigmentáció közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, és egyetértett a forgalombahozatali engedély jogosultjával, hogy a valproátot tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Bőrt érintő súlyos mellékhatások és angioödéma

A Sanofi, az originális gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélyének jogosultja javasolta, hogy a bőrt érintő súlyos mellékhatásokra (Severe Cutaneous Adverse Reactions: SCARs) és az angioödémára vonatkozó figyelmeztetést be kell illeszteni az alkalmazási előírás 4.4 pontjába (beleértve a beteg tájékoztató megfelelő részeit is). A javasolt figyelmeztetés összhangban van a bőrt érintő súlyos mellékhatásokra (SCAR) vonatkozó iránymutatással. A PRAC ezért a kísérőiratok frissítését javasolja.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A valproinsavra, nátrium-valproátra, valproát-pivoxilra, valproát-szeminátriumra, valpromidra, valproát-bizmutra, kalcium-valproátra, magnézium-valproátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a valproinsav, nátrium-valproát, valproát-pivoxil, valproát-szeminátrium, valpromid, valproát-bizmut, kalcium-valproát, magnézium-valproát hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A következő figyelmeztetést kell beilleszteni:

Bőrt érintő súlyos mellékhatások és angioödéma

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (Severe Cutaneous Adverse Reactions: SCARs), mint például Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS), valamint erythema multiformét, és angioödémát jelentettek a valproát alkalmazásával kapcsolatban. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrtünetek jeleiről és tüneteiről, és ezek kialakulását szorosan monitorozni kell. Amennyiben a SCAR vagy angioödéma tüneteit észlelik, azonnali kivizsgálásra van szükség, és a SCAR vagy az angioödéma diagnózisának megerősítése esetén a kezelést abba kell hagyni.

- 4.5 pont

A következő gyógyszerköcsönhatás(oka)t kell beilleszteni:

Klozapin

A valproát és a klozapin együttes alkalmazása növelheti a neutropenia és a klozapin által kiváltott myocarditis kockázatát. Amennyiben szükséges a valproát és a klozapin együttes alkalmazása, mindkét esemény szoros monitorozása szükséges.

- 4.8 pont

A következő mellékhatást kell módosítani a „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek” szervrendszer kategória alatt:

Nem gyakori: Pleurális folyadékgyülem (**eosinophil**)

A következő mellékhatással ki kell egészíteni a „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünete” szervrendszer kategóriát „nem ismert” gyakorisággal:

Hiperpigmentáció

Betegtájékoztató

- 2. pont Tudnivalók a <gyógyszer neve> szedése előtt

[...]

HALADÉKTALANUL FORDULJON ORVOSHOZ:

- Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (Severe Cutaneous Adverse Reactions: SCARs), mint például Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN), és eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS), valamint erythema multiformét, és angioödémát jelentettek a valproát alkalmazásával kapcsolatban. Azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt súlyos bőrreakciók bármelyik tünetét észleli.

[...]

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- **Ha korábban jelentkezett már Önnél bőrkiütés, bőrhámlás, felhólyagosodott a bőre, és/vagy megfájdult a torka, miután bevette a valproátot.**

[...]

Egyéb gyógyszerek és a(z) X

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a valproát hatását, és viszont. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

klozapin (mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer)

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

A következő súlyos mellékhatások bármelyikének észlelése esetén azonnal forduljon orvoshoz, mert sürgős orvosi beavatkozásra lehet szükség:

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Légzési nehézség, fájdalom vagy mellkasi szorítás (különösen belégzéskor), légszomj és száraz köhögés a tüdőben felgyülemlett folyadék miatt (mellkasi folyadékgyülem)

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

~~- Légzési nehézség és fájdalom a tüdőben lévő folyadék miatt~~

[...]

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál tovább tart, mivel ilyen esetekben orvosi kezelésre lehet szükség:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- sötét foltok a bőrön és a nyálkahártyán (hiperpigmentáció)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2024 szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. november 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2025. január 2.