

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Milliverkanir milli valproats og clozapins: Hugsanleg áhrif á hjartavöðvabólgu og hugsanleg áhrif á daufkyrningafæð/kyrningaleysi

Samkvæmt birtum gögnum úr nokkrum rannsóknum, þ.e. af Vickers et al (2022), Malik et al (2018), og Yang et al (2023) hefur komið fram milliverkun milli valproats og clozapins. Rannsóknir benda stöðugt til hærri tíðni aukaverkana með samhliða notkun valproats og clozapins og benda til að notkun valproats við upphaf meðferðar með clozapini sé áhættuþáttur fyrir bólgu og alvarlegar aukaverkanir eins og hjartavöðvabólgu og daufkyrningafæð af völdum clozapins.

Markaðsleyfishafar allra lyfja sem innihalda valproat eiga að uppfæra lyfjaupplýsingarnar. Tilkynnt hefur verið um tilvik aukinna aukaverkana við samhliða notkun. Notkun valproats getur aukið hættuna á eiturhrifum af völdum clozapins.

Lungnabólga af völdum eósínfíkla

Þótt nú þegar hafi verið greint frá fleiðruvökva fyrir valproat, þarf að fjalla ítarlegar um upptök eósínfíkla í fleiðruvökva vegna valproats í lyfjaupplýsingum, til nánari útlistingar á því sem greint hefur verið frá, í þeim tilgangi að endurspegla það sem hefur komið fram í birtum gögnum.

Oflitun húðar

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um 6 tilvik um oflitun húðar, slímhúðar eða í nöglum, í nánum tengslum við gjöf lyfsins og án annarra áhrifaþátta, þ.m.t. tilfelli þar sem einkenni gengu til baka eftir að notkun lyfsins var hætt, telur það aðildarríki sem er leiðandi, að orsakasamband milli valproats og oflitunar í húð sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC dregur þá ályktun, og fellst á ásamt markaðsleyfishafanum, að uppfæra eigi lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda valpróat í samræmi við þetta.

Alvarlegar aukaverkanir í húð og ofnæmisbjúgur

Ráðandi markaðsleyfishafinn Sanofi hefur lagt til að bætt verði við varnaðarorðum um alvarlegar aukaverkanir í húð og ofnæmisbjúg í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs (þ.m.t. í sambærilegum kafla í fylgiseðli). Fyrirhuguð varnaðarorð eru í samræmi við leiðbeiningar um alvarlegar aukaverkanir í húð. PRAC mælir því með að lyfjaupplýsingar skuli uppfærðar.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda valpróínsýru, natríumvalpróat, valpróatpivoxíl, seminatríumvalpróat, valprómíð, bismútvalpróat, kalsíumvalpróat, magnesíumvalpróat sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Eftirfarandi varnaðarorðum skal bæta við:

Alvarlegar aukaverkanir í húð og ofnæmisbjúgur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) eins og Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN) og lyfjaviðbrögð með eósíníklafiöld og altækum einkennum (DRESS), regnbogaroða og ofnæmisbjúg, í tengslum við meðferð með valpróati. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni alvarlegra húðviðbragða og fylgjast náið með þeim. Ef einkenni alvarlegra aukaverkana í húð eða ofnæmisbjúgs koma fram, þarf að greina það tafarlaust og hætta meðferð ef alvarlegar aukaverkanir í húð eða ofnæmisbjúgur er staðfestur.

- Kafli 4.5

Eftirfarandi milliverkunum skal bætt við:

Clozapin

Samhliða meðferð með valpróati og clozapini getur aukið hættuna á dauðkyrningafæð og hjartavöðvabólgu af völdum clozapins. Ef samhliða notkun valpróats og clozapins er nauðsynleg, þarf að fylgjast náið með báðum þessum einkennum.

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkun á að bæta við undir líffæraflokknum „Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti“:

Sjaldgæfar: Fleiðruvökvi (eósíníklafiöld)

Eftirfarandi aukaverkun á að bæta við undir líffæraflokknum „Húð og undirhúð“ með tíðnina „tíðni ekki þekkt“:

Oflitun húðar

Fylgiseðill

- Kafli 2. Áður en byrjað er að nota <lyf>

[...]

HAFÐU TAFARLAUST SAMBAND VIÐ LÆKNI:

-Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, lyfjaviðbrögð með eósíníklafiöld og altækum einkennum (DRESS), regnbogaroða og ofnæmisbjúg í tengslum við meðferð með valpróati. Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum sem lýst er í kafla 4.

[...]

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið

• Ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg húðútbrot eða flögnun húðar, blöðrur og/eða munnsár eftir notkun valpróats.

[...]

Notkun annarra lyfja samhliða X

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun valpróats og öfugt, þ.m.t.:

clozapin (til að meðferðar á geðsjúkdómum)

- Kaffi 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Leitið tafarlaust til læknis ef einhverjar af eftirtöldum alvarlegu aukaverkunum koma fram. Þú gætir þurft bráðameðferð:

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- **Öndunarerfiðleikar, verkir og þrýstingur fyrir brjósti (sérstaklega við öndun), mæði og þurr hósti vegna vökvæðunar í kringum lungun (fleðruvökvi)**

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Öndunarerfiðleikar og verkir vegna vökvæðunar í lungum

[...]

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum verða alvarlegar eða vara lengur en í nokkra daga; þú gætir þurft lækni meðferð:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- **dökkir blettir í húð og slímhúð (öflun húðar)**

<Tíðni sem á eftir að ákvarða>: Öndunarerfiðleikar og verkir vegna vökvæðunar í lungum vökvæðunar í kringum lungun

Samt sem áður hefur leiðandi aðildarríkið talið að markaðsleyfishafinn eigi að bregðast við, á fullnægjandi hátt, þeirri beiðni um viðbótarupplýsingar sem tilgreindar eru í viðauka.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. nóvember 2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. janúar 2025