

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Valproato ir klozapino vaistinių preparatų sąveika: galimas poveikis miokardito pasireiškimui ir galimas poveikis neutropenijos / agranulocitozės pasireiškimui

Keli mokslinės literatūros tyrimai, t. y. Vickers ir kt. (2022), Malik ir kt. (2018) bei Yang ir kt. (2023), rodo sąveiką tarp valproato ir klozapino. Tyrimai nuosekliai rodo, kad kartu vartojant valproato ir klozapino dažniau pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą ir, kad valproato vartojimas pradedant gydyti klozapinu yra klozapino sukulto uždegimo ir sunkių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip miokarditas ir neutropenija, rizikos veiksnys.

Visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, registruotojai turi atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus. Buvo pranešta apie suminio nepageidaujamo poveikio atvejus minėtus vaistinius preparatus vartojant kartu. Valproato vartojimas gali padidinti klozapino sukulto toksinio poveikio riziką.

Eozinofilinė pneumonija

Skystis pleuros ertmėje jau yra paminėtas valproato informaciniuose dokumentuose, tačiau, siekiant geriau perteikti mokslinės literatūros duomenis, valproato sukulto skysčio pleuros ertmėje atsiradimo eozinofilinė kilmė turi būti tiksliau apibūdinta valproato informaciniuose dokumentuose, patikslinant esamą terminą.

Hiperpigmentacija

Remiantis turimais duomenimis apie 6 aktualius odos, gleivinės ar nagų hiperpigmentacijos atvejus, kai pasireiškimas sutapo su vaistinio preparato vartojimu laiko atžvilgiu, nesant kitų sukeliančių veiksnių, ir įskaitant atvejus, kai nutraukus vaistinio preparato vartojimą poveikis išnyko, vadovaujančioji valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp valproato ir hiperpigmentacijos yra bent jau pagrįstai tikėtinas. *PRAC* padarė išvadą ir pritarė registruotojui, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos ir angioneurozinė edema

Lyderiaujančio prekės ženklo registruotojas „Sanofi“ pasiūlė į PCS 4.4 skyrių (įskaitant atitinkamus PL skyrius) įtraukti išpėjimą dėl SONR ir angioneurozinės edemos. Siūlomas išpėjimas atitinka SONR gaires. Todėl *PRAC* rekomenduoja atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra valpro rūgšties, natrio valproato, valproato pivoksilo, valproato seminatrio druskos, valpromido, bismuto valproato, kalcio valproato ir magnio valproato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas įspėjimas, kaip nurodyta toliau.

Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), tokias kaip Stivenso-Džonsono sindromas (angl. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN), reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), daugiaformė eritema ir angioneurozinė edema, susijusias su gydymu valproatu. Pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir juos atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda SONR arba angioneurozinės edemos požymių, būtina nedelsiant įvertinti būklę ir, jeigu patvirtinama SONR arba angioneurozinės edemos diagnozė, nutraukti gydymą.

- 4.5 skyrius

Turi būti įtraukta informacija apie sąveiką (-as), kaip nurodyta toliau.

Klozapinas

Tuo pat metu skiriant gydymą valproatu ir klozapinu, gali padidėti neutropenijos ir klozapino sukkelto miokardito rizika. Jeigu reikia tuo pat metu vartoti valproato ir klozapino, būtina atidžiai stebėti dėl abiejų reiškinių.

- 4.8 skyrius

Toliau paminėta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į organų sistemų klasę „Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“.

Nedažnas: skystis pleuros ertmėje (**eozinofilinis**)

Toliau paminėta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į organų sistemų klasę „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, nurodant dažnį „nežinomas“.

Hiperpigmentacija

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant <vaistą>

[...]

NEDELSDAMI KREIPKITĖS Į GYDYTOJĄ:

- Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), daugiaformė eritema ir angioneurozinė edema, susijusias su gydymu valproatu. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėsite bet kurį iš 4 skyriuje aprašytų tokių sunkių odos reakcijų simptomų.

[...]

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju:

- **Jeigu pavartojus valproato buvo pasireiškę sunkus odos išbėrimas arba odos lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) išopėjimas burnoje.**

[...]

Kiti vaistai ir X

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali daryti įtaką valproato poveikiui (arba atvirkščiai). Jiems priklauso:

- **klozapinas (juo gydomos psichinės sveikatos būklės)**
- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytą sunkų šalutinį poveikį. Gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- **Kvėpavimo pasunkėjimas, skausmas ar spaudimas krūtinėje (ypač įkvėpiant), dusulys ir sausas kosulys dėl skysčio susikaupimo aplink plaučius (skystis pleuros ertmėje)**

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kvėpavimo pasunkėjimas ir skausmas dėl skysčio nutekėjimo plaučiuose

[...]

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis taps sunkus arba truks ilgiau nei kelias dienas, nes gali prireikti medicininės pagalbos.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- **tamsesni odos ir gleivinės plotai (hiperpigmentacija)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2024 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024 m. lapkričio 3 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2025 m. sausio 2 d.