

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor valproïnezuur, natriumvalproaat, valproaatpivoxil, semi-natriumvalproaat, valpromide, valproaat-bismut, calciumvalproaat, valproaat magnesium, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Geneesmiddelinteractie (DDI) tussen valproaat en clozapine: mogelijke effecten op myocarditis en mogelijke effecten op neutropenie/agranulocytose

Verschillende literatuurstudies, d.w.z. door Vickers et al (2022), Malik et al (2018) en Yang et al (2023), tonen een interactie tussen valproaat en clozapine aan. Studies wijzen consequent op een hogere incidentie van bijwerkingen bij het gecombineerde gebruik van valproaat en clozapine en suggereren dat valproaat tijdens het starten met clozapine een risicofactor is voor door clozapine geïnduceerde ontsteking en ernstige bijwerkingen zoals myocarditis en neutropenie.

De vergunninghouders van alle producten die valproaat bevatten, moeten de productinformatie bijwerken. Gevallen van additieve bijwerkingen zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik. Gebruik van valproaat kan het risico op door clozapine geïnduceerde toxiciteit verhogen.

Eosinofiele pneumonie

Hoewel pleurale effusie al is vermeld voor valproaat, moet de eosinofiele oorsprong van pleurale effusie veroorzaakt door valproaat beter worden beschreven in de productinformatie van valproaat, als specificatie van de bestaande term, om de wetenschappelijke literatuur beter weer te geven.

Hyperpigmentatie

Gezien de beschikbare gegevens betreffende 6 relevante gevallen van hyperpigmentatie van de huid, het slijmvlies of de nagels, met een plausibele tijd tot aanvang en zonder versturende factoren, waaronder gevallen met een positieve dechallenge, is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen valproaat en hyperpigmentatie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd, en is met de vergunninghouder overeengekomen, dat de productinformatie van producten die valproaat bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Ernstige cutane bijwerkingen en angio-oedeem

De originele vergunninghouder Sanofi stelde voor om een waarschuwing toe te voegen over SCAR's en angio-oedeem in rubriek 4.4 van de SPC (inclusief de corresponderende rubrieken van de bijsluiter). De voorgestelde waarschuwing is in overeenstemming met de SCAR-richtlijnen. Het PRAC beveelt daarom een update van de productinformatie aan.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor valproïnezuur, natriumvalproaat, valproaatpivoxil, valproaat seminatrium, valpromide, valproaat-bismut, calciumvalproaat, valproaat magnesium is de CMD(h) van mening is dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) valproïnezuur, natriumvalproaat, valproaatpivoxil, semi-natriumvalproaat, valpromide, valproaat-bismut, calciumvalproaat, valproaatmagnesium bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden

aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient te worden toegevoegd als volgt:

Ernstige bijwerkingen van de huid en angio-oedeem

Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse effects, SCAR's) zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme en angio-oedeem zijn gemeld in relatie met valproaatbehandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en nauwlettend worden opgevolgd. In het geval dat tekenen van SCAR's of angio-oedeem worden waargenomen, is een onmiddellijke beoordeling nodig en moet de behandeling worden stopgezet als de diagnose van SCAR's of angio-oedeem wordt bevestigd.

- Rubriek 4.5

Een interactie(s) moet/moeten als volgt worden toegevoegd:

Clozapine

Gelijktijdige behandeling met valproaat en clozapine kan het risico op neutropenie en door clozapine geïnduceerde myocarditis verhogen. Als gelijktijdig gebruik van valproaat met clozapine noodzakelijk is, is zorgvuldige monitoring op beide bijwerkingen noodzakelijk.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden gewijzigd onder de Systeem/orgaanklasse Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: Pleurale effusie (**eosinofiele**)

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met frequentie "niet bekend":

Hyperpigmentatie

Bijsluiters

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

NEEM ONMIDDELIJK CONTACT OP MET EEN ARTS:

- Er zijn ernstige huidreacties gemeld in verband met de behandeling met valproaat, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme en angio-oedeem. Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de verschijnselen opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties, beschreven in rubriek 4.

[...]

Voordat u dit geneesmiddel gebruikt, praat met uw arts

• Als u ooit ernstige huiduitslag of afschilfering van de huid, blaarvorming en/of mondzweren heeft gekregen na het gebruik van valproaat.

[...]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige andere geneesmiddelen kunnen de effecten van valproaat beïnvloeden of omgekeerd. Deze omvatten:

clozapine (voor de behandeling van psychische aandoeningen)

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen hebt. Misschien hebt u dringende medische zorg nodig:

Soms: kan optreden bij maximaal 1 op de 100 personen

- **Moeite met ademen, pijn of druk op de borst (vooral bij het inademen), kortademigheid en droge hoest als gevolg van vochtophoping rond de longen (pleurale effusie)**

Zelden: kan optreden bij maximaal 1 op de 1.000 personen

- ~~Moeite met ademen en pijn door drainage van longvocht~~

[...]

Vertel het uw arts of apotheker onmiddellijk als een van de onderstaande bijwerkingen ernstig wordt of langer duurt dan een paar dagen. Misschien heeft u medische behandeling nodig:

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- **Donkere verkleuring van delen van de huid en slijmvliezen (hyperpigmentatie)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 november 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 januari 2025