

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Legemiddelinteraksjon (DDI) mellom valproat og klopabin: potensielle effekter på myokarditt og potensielle effekter på nøytropeni/agranulocytose

Flere litteraturstudier, dvs. av Vickers et al (2022), Malik et al (2018) og Yang et al (2023) viser en interaksjon mellom valproat og klopabin. Studier indikerer konsekvent en høyere forekomst av bivirkninger ved kombinert bruk av valproat og klopabin og antyder at valproat ved oppstart av klopabin er en risikofaktor for klopabinindusert inflammasjon og alvorlige bivirkninger som myokarditt og nøytropeni.

Innehaver av markedsføringstillatelsen for alle produkter som inneholder valproat skal oppdatere produktinformasjonen. Tilfeller av additive bivirkninger er rapportert ved samtidig bruk. Bruk av valproat kan øke risikoen for klopabinindusert toksisitet.

Eosinofil pneumoni

Mens pleuraeffusjon allerede er inkludert for valproat, bør den eosinofile opprinnelsen til pleuraeffusjon forårsaket av valproat tydeliggjøres i produktinformasjonen til valproat på et bedre måte, som en spesifisering av det eksisterende begrepet, for bedre å gjenspeile den vitenskapelige litteraturen.

Hyperpigmentering

På bakgrunn av tilgjengelige data fra 6 relevante tilfeller av hyperpigmentering i hud, slimhinner eller negler, med plausibel tid til utbrudd og uten konfunderende faktorer, inkludert tilfeller med positiv dechallenge, anser den ledende medlemsstaten at en årsakssammenheng mellom valproat og hyperpigmentering i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte, og var enig med innehaveren av markedsføringstillatelsen, om at produktinformasjonen for produkter som inneholder valproat bør endres tilsvarende.

Alvorlige kutane bivirkninger og angioødem

Innehaveren av markedsføringstillatelse for originalpreparatet, Sanofi, foreslo å legge til en advarsel om alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) og angioødem i preparatomtalen pkt. 4.4 (inkludert tilsvarende avsnitt i pakningsvedlegget). Den foreslåtte advarselen er i tråd med SCAR-veiledningen. PRAC anbefaler derfor en oppdatering av produktinformasjonen.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder valproinsyre, natriumvalproat, valproatpivoksil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalsiumvalproat, valproatmagnesium er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel bør legges til som følger:

Alvorlige kutane bivirkninger og angioødem

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme og angioødem, er rapportert i forbindelse med valproatbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudmanifestasjoner og overvåkes nøye. Dersom tegn på SCAR eller angioødem observeres, er det nødvendig med rask vurdering, og behandling må seponeres hvis diagnosen SCAR eller angioødem bekreftes.

- Pkt. 4.5

En interaksjon bør legges til som følger::

Klozapin

Samtidig behandling med valproat og klozapin kan øke risikoen for nøytropeni og klozapinindusert myokarditt. Hvis samtidig bruk av valproat og klozapin er nødvendig, er det nødvendig med nøye overvåking for begge hendelsene.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal endres under organklassen Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: Pleuraeffusjon (eosinofil)

Følgende bivirkning skal legges til under organklassen Hud og underhudssykdommer med frekvensen "ikke kjent":

Hyperpigmentering

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2. Hva du må vite får du får <produkt>

[...]

KONTAKT EN LEGE UMIDDELBART:

- Alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme og angioødem er rapportert i forbindelse med valproatbehandling. Oppsøk lege umiddelbart dersom du merker noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

[...]

Snakk med lege før du tar dette legemidlet

• Dersom du noen gang har utviklet et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt valproat

[...]

Andre legemidler og X

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har bruk eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke effekten av valproat og omvendt. Disse inkluderer:

klozapin (til behandling av psykiske lidelser)

- Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av disse alvorlige bivirkningene. Du kan ha behov for øyeblikkelig legehjelp:

Mindre vanlig: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- **Pustevansker, smerter eller trykk i brystet (spesielt når du puster inn), kortpustethet og tørrhoste pga. væskeansamling rundt lungene (pleuraeffusjon)**

Sjelden: kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- ~~Pustevansker og smerter pga. drenering av lungevæske~~

[...]

Snakk med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager; du kan ha behov for medisinsk behandling:

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data)

- **mørkere farge på hud og slimhinner (hyperpigmentering)**

~~<Frekvens som skal tildeles>: Pustevansker og smerter pga. drenering av lungevæske~~
væskeansamling utenfor lungene

~~Den ledende medlemsstaten mente imidlertid at innehaveren av markedsføringstillatelsen(e) burde gi tilfredsstillende svar på forespørselen om tilleggsinformasjon beskrevet i vedlegget.~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	3. november 2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	2. januar 2025