

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walproinianu piwoksylu, walproinianu pólśodowego, walpromidu, walproinianu bizmutu, walproinianu wapnia i walproinianu magnezu, wnioski naukowe są następujące:

Interakcje między walproinianem a klozapiną: możliwy wpływ na zapalenie mięśnia sercowego i możliwy wpływ na neutropenię lub agranulocytozę

Kilka analiz literatury, np. Vickers i wsp. (2022), Malik i wsp. (2018) oraz Yang i wsp. (2023), wykazuje interakcję między walproinianem a klozapiną. Badania konsekwentnie wskazują na większą częstość występowania działań niepożądanych leku podczas skojarzonego stosowania walproinianu i klozapiny oraz świadczą o tym, że podczas rozpoczynania leczenia klozapiną walproinian stanowi czynnik ryzyka stanu zapalnego wywołanego przez klozapinę oraz ciężkich działań niepożądanych, takich jak zapalenie mięśnia sercowego i neutropenia.

Podmioty odpowiedzialne wszystkich produktów zawierających walproinian powinny zaktualizować druki informacyjne tych produktów. Zgłaszano przypadki sumowania się działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Stosowanie walproinianu może zwiększać ryzyko toksyczności wywołanej przez klozapinę.

Eozynofilowe zapalenie płuc

Chociaż wysięk opłucnowy jest już opisany dla walproinianu, w drukach informacyjnych produktów zawierających walproinian należy wyraźniej uwzględnić eozynofilowe pochodzenie wysięku opłucnowego wywołanego przez walproinian, jako doprecyzowanie obecnego terminu, aby lepiej odzwierciedlić literaturę naukową.

Hiperpigmentacja

W świetle dostępnych danych dotyczących 6 istotnych przypadków hiperpigmentacji skóry, błony śluzowej lub paznokci, z prawdopodobnym czasem do wystąpienia objawów i bez czynników zakłócających, w tym przypadków z ustąpieniem objawów po odstawieniu leku, wiodące państwo członkowskie uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem walproinianem a hiperpigmentacją jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku i zgodził się z podmiotem odpowiedzialnym, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających walproinian.

Ciężkie skórne działania niepożądane i obrzęk naczynioruchowy

Wiodący producent, podmiot odpowiedzialny Sanofi, zaproponował dodanie ostrzeżenia dotyczącego ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*) i obrzęku naczynioruchowego w punkcie 4.4 ChPL (oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta). Proponowane ostrzeżenie jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi SCAR. W związku z tym komitet PRAC zaleca aktualizację druków informacyjnych.

Po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC, grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami komitetu PRAC i uzasadnieniem tego zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walproinianu piwoksylu, walproinianu pólśodowego, walpromidu, walproinianu bizmutu, walproinianu

wapnia i walproinianu magnezu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian piwoksylu, walproinian pólśodowy, walpromid, walproinian bizmutu, walproinian wapnia i walproinian magnezu pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu zostały zmienione.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Cieężkie skórne działania niepożądane i obrzęk naczynioruchowy

W związku z leczeniem walproinianem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), rumień wielopostaciowy i obrzęk naczynioruchowy. Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich objawów skórnych i uważnie ich kontrolować. W razie zaobserwowania objawów SCAR lub obrzęku naczynioruchowego konieczna jest natychmiastowa ocena stanu pacjenta, a jeśli potwierdzi się rozpoznanie SCAR lub obrzęk naczynioruchowy, leczenie należy koniecznie przerwać.

- Punkt 4.5

Należy dodać następującą interakcję:

Klozapina

Jednoczesne leczenie walproinianem i klozapiną może zwiększać ryzyko neutropenii i zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez klozapinę. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walproinianu i klozapiny, niezbędne jest uważne kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje któreś z tych zdarzeń.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy poprawić w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów:

Niezbyt często: wysięk opłucnowy (**eozynofilowy**)

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

Hiperpigmentacja

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa własna>

[...]

NALEŻY NIEZWŁOCZNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM

- W związku z leczeniem walproinianem notowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), rumień wielopostaciowy i obrzęk naczyń ruchomy. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów, związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanymi w punkcie 4, powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza.

[...]

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem

• Jeśli u pacjenta po przyjęciu walproinianu kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub złuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzenia jamy ustnej.

[...]

Lek X a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre inne leki mogą wzajemnie oddziaływać z walproinianem. Należą do nich:

klozapina (stosowana w leczeniu chorób psychicznych)

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ pacjent może pilnie potrzebować pomocy medycznej:

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- **Trudności w oddychaniu, ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (zwłaszcza podczas wdechu), duszność i suchy kaszel z powodu gromadzenia się płynu wokół płuc (wysięk opłucnowy)**

Rzadko: występują nie częściej niż u 1 na 1000 osób

- ~~Trudności w oddychaniu i ból w związku z drenażem płynu z płuc~~

[...]

Jeśli którekolwiek z poniższych działań niepożądanych nasili się lub utrzymuje dłużej niż przez kilka dni, należy o tym powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie; może być konieczne wdrożenie leczenia:

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- **ciemniejsze obszary skóry i błon śluzowych (hiperpigmentacja)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie grupy CMDh we wrześniu 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3. listopada 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2. stycznia 2025 r.