

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para ácido valpróico, valproato de sódio, valproato pivoxil, valproato semissódico, valpromida, valproato bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio as conclusões científicas são as seguintes:

Interação medicamentosa (IM) entre o valproato e a clozapina: potenciais efeitos na miocardite e potenciais efeitos na neutropenia/agranulocitose

Vários estudos da literatura, i.e, por Vickers et al (2022), Malik et al (2018) e Yang et al (2023) mostram uma interação entre o valproato e a clozapina. Estudos indicam consistentemente uma maior incidência de RAMs com a utilização combinada de valproato e clozapina e sugerem que o valproato durante o início da clozapina é um fator de risco para inflamação induzida pela clozapina e acontecimentos adversos graves, como miocardite e neutropenia.

Os TAIM de todos os produtos contendo valproato devem atualizar as informações do medicamento. Foram notificados casos de efeitos adversos aditivos com a utilização concomitante. A utilização de valproato pode aumentar o risco de toxicidade induzida pela clozapina.

Pneumonia eosinofílica

Embora o derrame pleural já esteja listado para o valproato, a origem eosinofílica do derrame pleural causado pelo valproato deve ser melhor abordada nas informações do medicamento contendo valproato, como uma especificação do termo existente, de modo a refletir melhor a literatura científica.

Hiperpigmentação

Tendo em conta os dados disponíveis de 6 casos relevantes de hiperpigmentação na pele, mucosa ou unhas, com tempo plausível até ao aparecimento e sem fatores de confundimento, incluindo casos com *dechallenge* positivo, o Estado-Membro Principal considera que uma relação causal entre o valproato e a hiperpigmentação é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu, e concordou com o TAIM, que as informações dos medicamentos contendo valproato devem ser alteradas em conformidade.

Reações adversas cutâneas graves e angioedema

O líder da marca TAIM Sanofi propôs adicionar um aviso sobre SCAR e angioedema na secção 4.4 do RCM (incluindo as secções do FI correspondentes). O aviso proposto está de acordo com a orientação SCAR. Por conseguinte, o PRAC recomenda uma atualização das informações do medicamento.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a ácido valpróico, valproato de sódio, valproato pivoxil, valproato semissódico, valpromida, valproato bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ácido valpróico, valproato de sódio, valproato pivoxil, valproato semissódico, valpromida, valproato bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionado um aviso como se segue:

Reações adversas cutâneas graves e angioedema

Foram notificados casos de reações adversas cutâneas graves (SCAR), tais como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, em associação com o tratamento com valproato. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorizados atentamente. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser descontinuado se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

- Secção 4.5

Deve ser adicionada uma(s) interação(ões) da seguinte forma:

Clozapina

O tratamento concomitante de valproato e clozapina pode aumentar o risco de neutropenia e miocardite induzida por clozapina. Se for necessária a utilização concomitante de valproato com clozapina, é necessária uma monitorização cuidadosa de ambos os eventos.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser alterada na SOC Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: Derrame pleural (**eosinofílico**)

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa na SOC Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com frequência “desconhecida”:

Hiperpigmentação

Folheto informativo

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar <X>

[...]

CONTACTE IMEDIATAMENTE UM MÉDICO:

- Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, em associação com o tratamento com valproato. Procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4.

[...]

Antes de tomar este medicamento, fale com o seu médico

• Se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, formação de bolhas e/ou feridas na boca após tomar valproato.

[...]

Outros medicamentos e X

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Outros medicamentos podem influenciar os efeitos do valproato ou vice-versa. Estes incluem:

clozapina (para tratar problemas de saúde mental)

- Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Contacte imediatamente um médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Pode precisar de cuidados médicos urgentes:

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Dificuldade em respirar, dor ou pressão no peito (especialmente ao inspirar), falta de ar e tosse seca devido à acumulação de líquido em redor dos pulmões (derrame pleural)

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

~~- Dificuldade em respirar e dor devido à drenagem de líquido pulmonar~~

[...]

Informe o seu médico ou farmacêutico se algum dos seguintes efeitos indesejáveis se agravar ou durar mais do que alguns dias; pode precisar de tratamento médico:

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- áreas mais escuras da pele e mucosas (hiperpigmentação)

~~<Frequência a atribuir>: Dificuldade em respirar e dor devido à drenagem de líquido pulmonar, **acumulação de líquido fora dos pulmões**~~

~~No entanto, o Estado-Membro Principal considerou que os Titular(es) de AIM devem fornecer respostas satisfatórias ao pedido de informações suplementares detalhado no anexo.~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de novembro de 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de janeiro de 2025