

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý sú vedecké závery nasledovné:

Lieková interakcia (*drug-drug interaction*, DDI) medzi valproátom a klozapínom: možné účinky na myokarditídu a možné účinky na neutropéniu/agranulocytózu

Niekoľko literárnych štúdií, t. j. od Vickersa a kol. (2022), Malika a kol. (2018) a Yanga a kol. (2023), poukazuje na interakciu medzi valproátom a klozapínom. Štúdie zhodne poukazujú na vyšší výskyt nežiaducich účinkov pri kombinovanom použití valproátu a klozapínu a naznačujú, že pri nastavovaní liečby klozapínom je valproát rizikovým faktorom zápalu vyvolaného klozapínom a závažných nežiaducich udalostí, ako je myokarditída a neutropénia.

Držiteľia rozhodnutia o registrácii všetkých liekov obsahujúcich valproát majú aktualizovať informácie o lieku. Pri súbežnom užívaní sa hlásili prípady aditívnych nežiaducich účinkov. Užívanie valproátu môže zvýšiť riziko toxicity vyvolanej klozapínom.

### Eozinofilná pneumónia

Hoci je pleurálny výpotok už uvedený v informáciách o lieku s obsahom valproátu, eozinofilný pôvod pleurálneho výpotku vyvolaného valproátom sa má lepšie opísať v informáciách o lieku s obsahom valproátu, ako špecifikácia už existujúceho pojmu, aby lepšie zodpovedal zneniu vedeckej literatúry.

### Hyperpigmentácia

Vzhľadom na dostupné údaje zo 6 významných prípadov hyperpigmentácie na koži, sliznici alebo nechtoch s pravdepodobným časom nástupu a bez zavádzajúcich faktorov vrátane prípadov s pozitívnou de-challenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po ukončení podávania lieku), sa vedúci členský štát domnieva, že kauzálny vzťah medzi valproátom a hyperpigmentáciou je prinajmenšom pravdepodobný. Výbor PRAC dospel k záveru a súhlasil s držiteľom rozhodnutia o registrácii, že informácie o liekoch obsahujúcich valproát sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

### Závažné kožné nežiaduce reakcie a angioedém

Držiteľ rozhodnutia o registrácii originálneho lieku Sanofi navrhol pridať upozornenie o závažných kožných nežiaducich reakciách (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) a angioedéme do časti 4.4 SPC (vrátane zodpovedajúcich častí PIL). Navrhované upozornenie je v súlade s usmerneniami týkajúcimi sa SCAR. Výbor PRAC preto odporúča aktualizovať informácie o lieku.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kyselinu valproovú, valproát sodný, valproát pivoxil, valproát semisodný, valpromid, valproát bizmutitý, valproát vápenatý, valproát horečnatý je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)**

**Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny** (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

- Časť 4.4

Upozornenie sa má pridať nasledovne:

#### **Závažné kožné nežiaduce reakcie a angioedém**

**V súvislosti s liečbou valproátom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformný erytém a angioedém. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných prejavov a majú byť starostlivo sledovaní. V prípade, ak sa spozorujú prejavy SCAR alebo angioedému, je potrebné okamžité vyšetrenie, a ak sa potvrdí diagnóza SCAR alebo angioedému, liečba sa musí ukončiť.**

- Časť 4.5

Interakcia (interakcie) sa majú pridať nasledovne:

#### **Klozapín**

**Súbežná liečba valproátom a klozapínom môže zvýšiť riziko neutropénie a myokarditídy vyvolanej klozapínom. Ak je súbežné použitie valproátu s klozapínom nevyhnutné, vyžaduje sa starostlivé sledovanie oboch udalostí.**

- Časť 4.8

Nasledovná nežiaduca reakcia sa má upraviť pod SOC Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: Pleurálny výpotok (**eozinofilný**)

Nasledovná nežiaduca reakcia sa má pridať pod SOC Poruchy kože a podkožného tkaniva s frekvenciou "neznáme,,:

#### **Hyperpigmentácia**

#### **Písomná informácia pre používateľa**

- Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete <liek>

[...]

#### **OKAMŽITE KONTAKTUJTE LEKÁRA:**

**V súvislosti s liečbou valproátom boli hlásené závažné kožné reakcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými symptómami (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformný erytém a angioedém. Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

[...]

**Pred užitím tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom**

• **Ak sa u vás niekedy po užití valproátu vyvinula závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy v ústach.**

[...]

### **Iné lieky a X**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinky valproátu alebo naopak valproát môže ovplyvňovať účinky iných liekov. Patria sem:

#### **klozapín (na liečbu porúch duševného zdravia)**

- Časť 4. Možné vedľajšie účinky

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledovných závažných vedľajších účinkov. Možno budete potrebovať bezodkladnú lekársku pomoc:**

**Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb**

- **- Ťažkosti s dýchaním, bolesť alebo tlak na hrudi (predovšetkým pri vdychovaní), dýchavičnosť a suchý kašeľ v dôsledku nahromadenia tekutiny okolo pľúc (pleurálny výpotok)**

**Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb**

- ťažkosti s dýchaním a bolesť v dôsledku drenáže pľúčnej tekutiny

[...]

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov stane závažným alebo bude trvať dlhšie ako niekoľko dní; možno budete potrebovať lekárske ošetrenie:**

**Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

- **tmavšie oblasti kože a slizníc (hyperpigmentácia)**

**Príloha III**  
**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

|                                                                                                           |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Prijatie stanoviska CMDh:                                                                                 | Zasadnutie CMDh September 2024 |
| Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:                                  | 3. november 2024               |
| Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 2. január 2025                 |