

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za
promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevaajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za valprojsko kislino, natrijev valproat, valproat pivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat in magnezijev valproat so znanstveni zaključki odbora PRAC naslednji:

Medsebojno delovanje med valproatom in klozapinom: možni učinki na miokarditis in možni učinki na nevtropenijo/agranulocitozo

Več študij v literaturi, t.j. Vickers et al (2022), Malik et al (2018) ter Yang et al (2023), kaže na medsebojno delovanje med valproatom in klozapinom. Študije dosledno kažejo večjo pojavnost neželenih dogodkov med sočasno uporabo valproata in klozapina ter nakazujejo, da je valproat med uvajanjem klozapina dejavnik tveganja za pojav s klozapinom izzvanega vnetja in za resne neželene učinke, kot sta miokarditis in nevtropenija.

Imetniki dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo valproat, morajo posodobiti informacije o zdravilu. Med sočasno uporabo so poročali o primerih dodatnih neželenih učinkih. Valproat lahko poveča tveganje za toksičnost, izzvano s klozapinom.

Eozinofilna pljučnica

Čeprav je v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo valproat, že naveden plevralni izliv, je treba v njih bolje opredeliti eozinofilni izvor plevralnega izliva kot dodatno informacijo k obstoječi navedbi neželenega učinka, da bo navedba bolj skladna z znanstveno literaturo.

Hiperpigmentacija

Glede na razpoložljive podatke iz 6 pomembnih primerov hiperpigmentacije kože, sluznic ali nohtov z verjetnim časom do nastanka in brez motečih dejavnikov, vključno s primeri izzvenenja neželenega učinka po prenehanju dajanja zdravila, vodilna država članica meni, da je vzročna povezava med valproatom in hiperpigmentacijo vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil in se je strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo valproat, ustrezno posodobiti.

Hude kožne neželene reakcije in angioedem

Vodilni imetnik dovoljenja za promet, družba Sanofi, je predlagal vključitev opozorila o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCARs – *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) in angioedemu v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (in ustrezna poglavja navodila za uporabo). Predlagano opozorilo se sklada s smernicami za SCAR. Odbor PRAC zato priporoča posodobitev informacij o zdravilu.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo za dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za valprojsko kislino, natrijev valproat, valproat pivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat in magnezijev valproat skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(a), ki vsebuje(jo) valprojsko kislino, natrijev valproat, valproat pivoksil, seminatrijev valproat, valpromid, bizmutov valproat, kalcijev valproat ali magnezijev valproat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila
dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Hude kožne neželene reakcije in angioedem

V povezavi z zdravljenjem z valproatom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCARs – severe cutaneous adverse reactions), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), multififormni eritem in angioedem. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih natančno nadzorovati. V primeru opaženih znakov SCARs ali angioedema je potrebno takojšnje ovrednotenje; če je diagnoza SCARs ali angioedema potrjena, je treba zdravljenje prekiniti.

- Poglavje 4.5

Dodati je treba naslednje medsebojno delovanje:

Klozapin

Sočasno zdravljenje z valproatom in klozapinom lahko poveča tveganje za nevtropenijo in s klozapinom izzvan miokarditis. Če je sočasna uporaba valproata in klozapina potrebna, je potrebno skrbno spremljanje glede teh dveh učinkov.

- Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu "Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora" je treba dopolniti naslednji neželeni učinek:

Občasni: Plevralni izliv (**eozinofilen**)

Pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo "neznana pogostnost":

Hiperpigmentacija

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli <zdravilo>

[...]

TAKOJ SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM:

- V povezavi z zdravljenjem z valproatom so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s

Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), multiformnim eritemom in angioedemom. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, ki so opisani v poglavju 4, takoj poiščite zdravniško pomoč.

[...]

Pred jemanjem tega zdravila se posvetujte z zdravnikom

• če ste po jemanju valproata kdaj imeli hud izpuščaj na koži ali lupljenje kože, mehurje in/ali razjede v ustih.

[...]

Druga zdravila in zdravilo X

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na učinke valproata ali obratno. Mednje spadajo:

klozapin (za zdravljenje duševnih motenj)

- Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- **Težko dihanje, bolečina ali tiščanje v prsih (zlasti pri vdihu), kratka sapa in suh kašelj zaradi nabiranja tekočine okoli pljuč (plevralni izliv)**

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- Težko dihanje in bolečine zaradi odstranitve (dreniranja) tekočine iz okolice pljuč

[...]

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če kateri od naslednji neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot le nekaj dni; morda boste potrebovali zdravniško pomoč:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- **temnejši predeli kože in sluznic (hiperpigmentacija)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh v septembru
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. november 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. januar 2025