

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för valproinsyra, natriumvalproat, valproatpivoxil, valproatseminatrium, valpromid, valproatvismut, kalciumvalproat, valproatmagnesium, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Läkemedelsinteraktion mellan valproat och klobazapin: potentiella effekter på myokardit och potentiella effekter på neutropeni/agranulocytos

Flera litteraturstudier, dvs. av Vickers et al (2022), Malik et al (2018) och Yang et al (2023) tyder på en interaktion mellan valproat och klobazapin. Studier tyder konsekvent på en högre incidens av biverkningar vid samtidig användning av valproat och klobazapin och tyder på att användning av valproat under klobazapinbehandling är en riskfaktor för klobazapininducerad inflammation och allvarliga biverkningar som myokardit och neutropeni.

Alla innehavare av godkännandena för försäljning av valproatinnehållande produkter ska uppdatera produktinformationen. Fall av additiva biverkningar har rapporterats vid samtidig användning. Användning av valproat kan öka risken för klobazapininducerad toxicitet.

Eosinofil pneumoni

Även om pleurautgjutning redan är del av produktinformationen för valproat, bör det eosinofila ursprunget för pleurautgjutning orsakad av valproat beskrivas bättre i produktinformationen för valproat, som en specificering av den befintliga termen, för att bättre återspegla den vetenskapliga litteraturen.

Hyperpigmentering

Mot bakgrund av tillgängliga data från 6 relevanta fall av hyperpigmentering i hud, slemhinnor eller naglar, med rimlig tid till debut och utan störande faktorer, inklusive fall med positiv dechallenge, anser den ledande medlemsstaten att det åtminstone är en rimlig möjlighet att det finns ett orsakssamband mellan valproat och hyperpigmentering. PRAC drog slutsatsen, och kom överens med innehavaren av godkännandet för försäljning, att produktinformationen för produkter som innehåller valproat bör ändras i enlighet med detta.

Allvarliga hudbiverkningar och angioödem

Den varumärkesledande innehavaren av godkännandet för försäljning Sanofi, föreslog att en varning om allvarliga hudbiverkningar och angioödem skulle läggas till i avsnitt 4.4 i produktresumén (samt motsvarande avsnitt i bipacksedeln). Den föreslagna varningen är i linje med riktlinjerna för allvarliga hudbiverkningar. PRAC rekommenderar därför en uppdatering av produktinformationen.

Efter att ha granskat rekommendationen från PRAC, instämmer CMD(h) med PRAC:s övergripande slutsatser och grunder för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för valproinsyra, natriumvalproat, valproatpivoxil, seminatriumvalproat, valpromid, valproatvismut, kalciumvalproat, valproatmagnesium, anser CMDh att nytta/risikförhållandet för ovanstående läkemedel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning (godkännandena) ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4. 4

En varning ska läggas till enligt följande:

Allvarliga hudbiverkningar och angioödem

Allvarliga hudbiverkningar (SCARs) såsom Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme och angioödem har rapporterats i samband med valproatbehandling. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudmanifestationer och övervakas noggrant. Om tecken på allvarliga hudreaktioner eller angioödem observeras, krävs omedelbar bedömning och behandlingen måste avbrytas om diagnosen allvarliga hudreaktioner eller angioödem bekräftas.

- Avsnitt 4. 5

En interaktion ska läggas till enligt följande:

Klozapin

Samtidig behandling med valproat och klozapin kan öka risken för neutropeni och klozapininducerad myokardit. Om samtidig användning av valproat och klozapin är nödvändig krävs noggrann övervakning för båda händelserna.

- Avsnitt 4. 8

Följande biverkningar bör ändras under organklass Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: Mindre vanliga: Pleurautgjutning (eosinofil)

Följande biverkningar ska läggas till under organklass Hud och subkutan vävnad med frekvensen ”Ingen känd frekvens”:

Hyperpigmentering

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar <produkt>

[...]

KONTAKTA OMEDELBART LÄKARE:

- Allvarliga hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme och angioödem har rapporterats i samband med valproatbehandling. Uppsök omedelbart läkare om du märker något av symtomen relaterade till dessa allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

[...]

Diskutera med din läkare innan du tar detta läkemedel

• Om du någon gång har utvecklat svåra hudutslag eller hudfjällning, blåsor och/eller munsår efter intag av valproat.

[...]

Andra läkemedel och X

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka effekten av valproat eller vice versa. Dessa omfattar:

klozapin (för behandling av psykiska sjukdomar)

• Avsnitt 4. Möjliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar. Du kan behöva akut läkarvård:

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- **Andningssvårigheter, smärta eller tryck över bröstet (speciellt vid inandning), andfåddhet och torrhosta på grund av vätskeansamling i lungorna (pleurautgjutning)**

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- ~~Andningssvårigheter och smärta på grund av dränering av lungvätska~~

[...]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarliga eller kvarstår längre än några dagar; du kan behöva medicinsk behandling:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- **mörkare områden av hud och slemhinnor (hyperpigmentering)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 november 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 januari 2024