

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu valproovou, natrium-valproát, valproát-pivoxil, heminatium-valproát, valpromid, bismut-valproát, kalcium-valproát a magnesium-valproát byly přijaty tyto vědecké závěry:

Léková interakce (DDI) mezi valproátem a klozapinem: potenciální účinky na myokarditidu a potenciální účinky na neutropenii/agranulocytózu.

Několik literárních studií, např. od autorů Vickers et al (2022), Malik et al (2018) a Yang et al (2023) ukazuje interakci mezi valproátem a klozapinem. Studie konzistentně ukazují na vyšší incidenci nežádoucích účinků při souběžném užívání valproátu a klozapinu a naznačují, že valproát je během zahájení léčby klozapinem rizikovým faktorem zánětu vyvolaného klozapinem a závažných nežádoucích účinků, jako je myokarditida a neutropenie.

Držitelé rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků obsahujících valproát mají aktualizovat informace o přípravku. Při souběžném užívání byly hlášeny případy aditivních nežádoucích účinků. Užívání valproátu může zvýšit riziko toxicity vyvolané klozapinem.

Eozinofilní pneumonie

Přestože pleurální výpotek způsobený valproátem je již uveden v souhrnu informací o přípravku u přípravků obsahujících valproát, jeho eozinofilní původ má být lépe popsán jako specifikace stávajícího termínu, aby lépe odrážel vědeckou literaturu.

Hyperpigmentace

S ohledem na dostupná data o 6 relevantních případech hyperpigmentace na kůži, sliznici nebo nehtech s přesvědčivou dobou nástupu reakce po podání a bez zkreslujících faktorů, včetně případů s pozitivní dechallenge, považuje vedoucí členský stát kauzální vztah mezi valproátem a hyperpigmentací za přinejmenším možný. Výbor PRAC dospěl k závěru a souhlasil s držitelem rozhodnutí o registraci, že informace o přípravku u přípravků obsahujících valproát mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) a angioedém

Držitel rozhodnutí o registraci originálního léčivého přípravku, společnost Sanofi, navrhl přidat varování o SCAR a angioedému do bodu 4.4 SmPC (včetně odpovídajících částí příbalové informace). Navrhované upozornění je v souladu s doporučením ohledně SCAR. Výbor PRAC proto doporučuje aktualizaci informací o přípravku.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny valproové, natrium-valproátu, valproát-pivoxilu, heminatium-valproátu, valpromidu, bismut-valproátu, kalcium-valproátu a magnesium-valproátu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu valproovou, natrium-valproát, valproát-pivoxil, heminatium-valproát, valpromid, bismut-valproát, kalcium-valproát a magnesium-valproát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Má být vloženo následující upozornění:

Závažné kožní nežádoucí účinky a angioedém

V souvislosti s léčbou valproátem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme a angioedém. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě, že jsou pozorovány známky SCAR nebo angioedému, je nutné okamžité vyšetření a pokud se diagnóza SCAR nebo angioedému potvrdí, léčba musí být ukončena.

- Bod 4.5

Má být vložena následující interakce:

Klozapin

Souběžná léčba valproátem a klozapinem může zvýšit riziko neutropenie a myokarditidy vyvolané klozapinem. Pokud je souběžná léčba valproátem a klozapinem nezbytná, je nutné pečlivě sledování případného výskytu obou těchto stavů.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Respirační, hrudní a mediastinální poruchy má být doplněn následující nežádoucí účinek:

Méně časté: pleurální výpotek (eozinofilní)

Do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáň má být s frekvencí „není známo“ doplněn následující nežádoucí účinek:

Hyperpigmentace

Příbalová informace

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat
[...]

OKAMŽITĚ KONTAKTUJTE LÉKAŘE:

- V souvislosti s léčbou valproátem byly hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-

Johnsonova syndromu, toxické epidemální nekrolýzy, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme a angioedému. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi popsanými v bodě 4.

[...]

Před užitím tohoto přípravku se porad'te s lékařem

- **Pokud se u Vás někdy po užití valproátu objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v ústech.**

[...]

Další léčivé přípravky a přípravek X

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivňovat účinky valproátu a naopak. Tyto léky zahrnují:

klozapin (k léčbě duševních onemocnění)

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků. V některých případech může být nutná okamžitá lékařská pomoc:

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- **Obtíže s dýcháním, bolest nebo tlak na hrudi (zejména při nádechu), dušnost a suchý kašel v důsledku nahromadění tekutiny kolem plic (pleurální výpotek)**

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

—Potíže s dýcháním a bolest v důsledku nahromadění tekutiny kolem plie.

[...]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se kterýkoli z následujících nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo bude trvat déle než několik dní, může být nutná lékařská pomoc:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- **Tmavší oblasti kůže a sliznic (hyperpigmentace)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2024
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. listopadu 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. ledna 2025