Einstimmiger Beschluss der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/354559/2024 vom 19.09.2024 mit den Anhängen I bis III (in deutscher Übersetzung)

Amsterdam, 19 September 2024
EMA/CMDh/354559/2024
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00003090/202401

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): valproic acid, sodium valproate, valproate pivoxil, valproate semisodium, valpriomide, valproate bismuth, calcium valproate, valproate magnesium

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 9 May 2024.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 5 September 2024.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   Update of SmPC section 4.4 to add a warning regarding SCARs and angioedema.

   Update of SmPC section 4.5 to add the drug-drug interaction (DDI) between valproate and clozapine: potential effects on myocarditis and potential effects on neutropenia/agranulocytosis.

   Update of SmPC section 4.8 to add the new adverse event ‘hyperpigmentation’ with frequency ‘not known’; and to add “eosinophilic” in brackets to the labelled event “pleural effusion”.

   The Icelandic, Liechtenstein and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing valproic acid, sodium valproate, valproate pivoxil, valproate semisodium, valpriomide, valproate bismuth, calcium valproate, valproate magnesium not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismut(III)-valproat, Calciumdivalproat, Magnesiumvalproat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Arzneimittelwechselwirkung zwischen Valproat und Clozapin: mögliche Auswirkungen auf Myokarditis und mögliche Auswirkungen auf Neutropenie/Agranulozytose

Mehrere Literaturstudien, d. h. von Vickers et al. (2022), Malik et al. (2018) und Yang et al. (2023), zeigen eine Wechselwirkung zwischen Valproat und Clozapin. Studien weisen durchgehend auf eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen bei kombinierter Anwendung von Valproat und Clozapin hin und deuten darauf hin, dass Valproat während der Einführung von Clozapin ein Risikofaktor für clozapininduzierte Entzündung und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Myokarditis und Neutropenie ist.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller valproathaltigen Arzneimittel sollten die Produktinformation aktualisieren. Bei gleichzeitiger Anwendung wurden Fälle von additiven Nebenwirkungen berichtet. Die Anwendung von Valproat kann das Risiko einer clozapininduzierten Toxizität erhöhen.

Eosinophile Pneumonie

Während Pleuraerguss für Valproat bereits angegeben ist, sollte der eosinophile Ursprung eines Pleuraergusses, der durch Valproat verursacht wird, in der Produktinformation von Valproat als Spezifizierung des bestehenden Begriffs besser berücksichtigt werden, um die wissenschaftliche Literatur besser widerzuspiegeln.

Hyperpigmentierung

Angesichts der verfügbaren Daten aus 6 relevanten Fällen von Hyperpigmentierung der Haut, Schleimhaut oder Nägel mit plausibler Zeit bis zum Auftreten und ohne Störfaktoren, einschließlich Fälle mit positiver Dechallenge, ist der federführende Mitgliedstaat der Ansicht, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Valproat und Hyperpigmentierung zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss und stimmte mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, dass die Produktinformationen von valproathaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Schwere Hautreaktionen und Angioödem

Der marktführende Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Sanofi schlug vor, in Abschnitt 4.4 (einschließlich der entsprechenden Abschnitte in der Packungsbeilage) einen Warnhinweis zu schweren Hautreaktionen und Angioödem aufzunehmen. Der vorgeschlagene Warnhinweis entspricht den Richtlinien zu schweren Hautreaktionen. Der PRAC empfiehlt daher eine Anpassung der Produktinformation.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismut(III)-valproat,

Calciumdivalproat, Magnesiumvalproat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismut(III)-valproat, Calciumdivalproat, Magnesiumvalproat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text **ist unterstrichen und fett,** gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt aufgenommen werden:

Schwere Hautreaktionen und Angioödem

Schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme und Angioödem wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Valproat berichtet. Patienten sollten über die Symptome schwerer Hautreaktionen informiert und engmaschig überwacht werden. Wenn Symptome schwerer Hautreaktionen oder eines Angioödems beobachtet werden, ist eine sofortige Abklärung erforderlich und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Diagnose einer schweren Hautreaktion oder eines Angioödems bestätigt wird.

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt aufgenommen werden:

Clozapin

Die gleichzeitige Behandlung mit Valproat und Clozapin kann das Risiko für eine Neutropenie und eine clozapininduzierte Myokarditis erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Clozapin erforderlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung in Bezug auf beide Nebenwirkungen erforderlich.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" geändert werden:

Gelegentlich: Pleuraerguss **(eosinophil).**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" mit der Häufigkeit „Nicht bekannt" hinzugefügt werden:

Hyperpigmentierung

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[…]

SUCHEN SIE SOFORT EINEN ARZT AUF:

- **Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme und Angioödem wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Valproat berichtet. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schweren Hautreaktionen bemerken.**

[…]

Sprechen Sie vor Behandlungsbeginn mit Ihrem Arzt,

- **wenn Sie jemals nach der Anwendung von Valproat einen schweren Hautausschlag oder Hautablösung, Blasenbildung und/oder Geschwüre im Mund entwickelt haben.**

[…]

<Einnahme> <Anwendung >von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Andere Arzneimittel können die Wirkung von Valproat beeinflussen oder umgekehrt. Dazu zählen:

- **Clozapin (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)**

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Möglicherweise benötigen Sie dringend medizinische Betreuung:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- **Schwierigkeiten zu Atmen, Schmerzen oder Druck in der Brust (besonders beim Einatmen), Kurzatmigkeit und trockener Husten wegen einer Flüssigkeitsansammlung um die Lunge herum (Pleuraerguss)**

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- ~~Atembeschwerden und Schmerzen durch Drainage von Lungenflüssigkeit~~

[…]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen stärker wird oder länger als ein paar Tage anhält; Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Behandlung:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **dunklere Bereiche der Haut und Schleimhaut (Hyperpigmentierung)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. November 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Januar 2025