



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/727148/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation

Active substance: valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium

Procedure No.: PSUSA/00003090/201501



Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium, the scientific conclusions are as follows:

The risk of 'obesity' including its biological mechanism has been identified based on literature data, and a review of the safety database, and it should be included in the SmPC. The current information in the SmPC already reflects weight gain.

The occurrence of 'nail and nail bed disorders' has been identified based on a review of the safety database and published literature including biological plausibility. The SmPC section 4.8 should be updated to reflect this information agreed by PRAC.

Therefore, in view of available data the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

[The following adverse reaction should be added under the SOC Metabolism and nutrition disorders:]

Obesity (rare)

[The following adverse reaction should be added under the SOC Skin and subcutaneous tissue disorders:]

Nail and nail bed disorders (common)

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

- Section 4. Possible side effects

[The following adverse reactions should be added:]

Obesity (rare)

Nail and nail bed disorders (common)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	6 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за валпроева киселина/натриев валпроат/валпроат пивоксил/семинариев валпроат/валпромид/бисмутов валпроат/калциев валпроат/магнезиев валпроат научните заключения са, както следва:

Въз основа на литературни данни и преглед на базата данни за безопасност е идентифициран рискът от „затлъстяване“, включително биологичният му механизъм, и този риск трябва да бъде включен в КХП. В настоящата информация в КХП вече е отразено увеличаване на теглото.

Въз основа на прегледа на базата данни за безопасност и публикуваната литература е идентифицирана появата на „нарушения на нокътя и нокътното ложе“, включително биологична правдоподобност. Точка 4.8 от КХП трябва да бъде актуализирана, за да се отрази тази информация, съгласувана с PRAC.

Следователно, с оглед на наличните данни PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина/натриев валпроат/валпроат пивоксил/семинариев валпроат/валпромид/бисмутов валпроат/калциев валпроат/магнезиев валпроат, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за валпроева киселина/натриев валпроат/валпроат пивоксил/семинариев валпроат/валпромид/бисмутов валпроат/калциев валпроат/магнезиев валпроат CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активните вещества валпроева киселина/натриев валпроат/валпроат пивоксил/семинариев валпроат/валпромид/бисмутов валпроат/калциев валпроат/магнезиев валпроат е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина/натриев валпроат/валпроат пивоксил/семинариев валпроат/валпромид/бисмутов валпроат/калциев валпроат/магнезиев валпроат, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствените продукти,
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.8

[Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на метаболизма и храненето“:]

Затлъстяване (редки)

[Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“:]

Нарушения на нокътя и нокътното ложе (чести)

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

- Точка 4. Възможни нежелани реакции

[Трябва да бъдат добавени следните нежелани реакции:]

Затлъстяване (редки)

Нарушения на нокътя и нокътното ложе (чести)

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението на CMDh:	септември 2015 среща на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	6 ноември 2015
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 януари 2016

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-pivoxyly / heminatium-valproát / valpromid / bismut-valproát / kalcium-valproát / magnesium-valproát byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě údajů z literatury a z bezpečnostní databáze bylo identifikováno riziko rozvoje obezity, včetně samotného biologického mechanismu. Nárůst tělesné hmotnosti je již uveden v aktuálním SmPC a má být rovněž přidána obezita.

Na základě údajů z bezpečnostní databáze a publikované literatury byl zjištěn výskyt poruch nehtu a nehtového lůžka (včetně biologické věrohodnosti). V souvislosti s usnesením výboru PRAC má být v tomto smyslu aktualizován bod 4.8 SmPC.

S ohledem na dostupné údaje se výbor PRAC usnesl, že uvedené změny v údajích o přípravcích obsahujících kyselinu valproovou/ natrium-valproát / valproát-pivoxyly / heminatium-valproát / valpromid / bismut-valproát / kalcium-valproát / magnesium-valproát, které jsou uvedené v příloze této hodnotící zprávy, jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny valproové / natrium-valproátu / valproát-pivoxyly / heminatium-valproátu / valpromidu / bismut-valproátu / kalcium-valproátu / magnesium-valproátu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku kyselinu valproovou / natrium-valproát / valproát-pivoxyly / heminatium-valproát / valpromid / bismut-valproát / kalcium-valproát / magnesium-valproát je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem kyseliny valproové / natrium-valproátu / valproát-pivoxyly / heminatium-valproátu / valpromidu / bismut-valproátu / kalcium-valproátu / magnesium-valproátu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.8

[Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do třídy orgánových systémů Poruchy metabolismu a výživy následovně:]

Obezita (vzácné)

[Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně následovně:]

Poruchy nehtu a nehtového lůžka (časté)

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

[Následující nežádoucí účinky mají být doplněny:]

Obezita (vzácné)

Poruchy nehtu a nehtového lůžka (časté)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	6. září 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

Bilag I
Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for valproat/natriumvalproat/valproat pivoxil/valproat semisodium/valpromid/valproat bismuth/calcium valproat/valproat magnesium er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Risikoen for 'fedme' inklusive dens biologiske mekanisme er blevet identificeret baseret på data fra litteraturen og en gennemgang af sikkerhedsdatabasen, og det bør indgå i produktresuméet. De nuværende oplysninger i produktresuméet afspejler allerede vægtøgning.

Forekomsten af 'negle- og neglerodslidelser' er blevet identificeret baseret på en gennemgang af sikkerhedsdatabasen og publiceret litteratur, inklusive biologisk plausibilitet. Punkt 4.8 i produktresuméet bør opdateres for at afspejle disse oplysninger vedtaget af PRAC.

Derfor, baseret på tilgængelige data, anså PRAC ændringerne til produktinformationen for lægemidler indeholdende valproat/natriumvalproat/valproat pivoxil/valproat semisodium/valpromid/valproat bismuth/calcium valproat/valproat magnesium som berettigede.

CMDh er enig i de videnskabelige konklusioner, som PRAC er nået til.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-erne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for valproat/natriumvalproat/valproat pivoxil/valproat semisodium/valpromid/valproat bismuth/calcium valproat/valproat magnesium er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer valproat/natriumvalproat/valproat pivoxil/valproat semisodium/valpromid/valproat bismuth/calcium valproat/valproat magnesium, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået til den vedtagelse, at markedsføringstilladelsen/-erne, for præparaterne omfattet af denne enkelte PSUR-vurdering, skal ændres. I det omfang, at yderligere lægemidler indeholdende valproat/natriumvalproat/valproat pivoxil/valproat semisodium/valpromid/valproat bismuth/calcium valproat/valproat magnesium aktuelt er godkendt i EU eller vil gennemgå godkendelsesproducenter i EU i fremtiden, anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser ændres i henhold hertil.

Bilag II
Ændringer til produktinformationen for nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet

- Punkt 4.8

[Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Metabolisme og ernæring:]

Fedme (Sjælden)

[Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv:]

Negle- og neglerodslidelser (Almindelig)

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

- Punkt 4. Bivirkninger

[Følgende bivirkninger skal tilføjes:]

Fedme (Sjælden)

Negle- og neglerodslidelser (Almindelig)

Bilag III
Tidsskema for implementering af denne vurdering

Tidsskema for implementering af denne aftale

Vedtagelse af CMDh-aftalen:	September 2015 CMDh møde
Fremsendelse af oversættelser af bilagene til aftalen til de nationale kompetente myndigheder:	6. november 2015
Medlemslandenes implementering af aftalen (indsendelse af ændringen af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	6. januar 2016

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Valproinsäure/Natriumvalproat/Valproat-Pivoxil/Valproat-Seminatrium/Valpromid/Bismutvalproat/Calciumvalproat/Magnesiumvalproat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Ein Risiko für Adipositas einschließlich seines biologischen Mechanismus wurde anhand von Literaturdaten und eines Reviews der Sicherheitsdatenbank festgestellt und sollte in die Fachinformation aufgenommen werden. Die derzeitige Information in der SmPC stellt bereits Gewichtszunahme dar.

Das Auftreten von Nagel- und Nagelbettterkrankungen wurde basierend auf einem Review der Sicherheitsdatenbank und veröffentlichter Literatur, einschließlich seiner biologischen Plausibilität, festgestellt. Der Abschnitt 4.8 der SmPC sollte entsprechend aktualisiert werden, um die vom PRAC zugestimmte Information abzubilden.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten sieht es der PRAC daher als notwendig an, Änderungen in den Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Valproinsäure/Natriumvalproat/Valproat-Pivoxil/Valproat-Seminatrium/Valpromid/Bismutvalproat/Calciumvalproat/Magnesiumvalproat enthalten, vorzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der 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/Bismutvalproat/Calciumvalproat/Magnesiumvalproat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Valproinsäure/Natriumvalproat/Valproat-Pivoxil/Valproat-Seminatrium/Valpromid/Bismutvalproat/Calciumvalproat/Magnesiumvalproat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Valproinsäure/Natriumvalproat/Valproat-Pivoxil/Valproat-Seminatrium/Valpromid/Bismutvalproat/Calciumvalproat/Magnesiumvalproat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

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

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

- Abschnitt 4.8

[Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen aufgenommen werden:]

Adipositas (selten)

[Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aufgenommen werden:]

Nagel-und Nagelbetterkrankungen (häufig)

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Die folgenden Nebenwirkungen sollten aufgenommen werden:]

Fettleibigkeit (selten)

Nagel-und Nagelbetterkrankungen (häufig)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	06.11.2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06.01.2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για τροποποίηση στους όρους άδειας κυκλοφορίας

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Αναφορά Αξιολόγησης της PRAC στις ΕΠΠΑ για τα valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium, τα επιστημονικά συμπεράσματα είναι τα ακόλουθα:

Ο κίνδυνος «παχυσαρκίας» περιλαμβανομένου του βιολογικού μηχανισμού του έχει αναγνωριστεί βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων και μιας επισκόπησης της βάσης δεδομένων ασφάλειας, και πρέπει να περιληφθεί στην ΠΧΠ. Οι ισχύουσες πληροφορίες στην ΠΧΠ εκφράζουν ήδη την αύξηση σωματικού βάρους.

Η εμφάνιση των «διαταραχών των ονύχων και της κοίτης των ονύχων» έχει αναγνωριστεί βάσει μιας επισκόπησης της βάσης δεδομένων ασφάλειας και της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας περιλαμβανομένης της βιολογικής ευλογοφάνειας. Η παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ πρέπει να αναθεωρηθεί για να εκφράσει αυτή την πληροφορία που συμφωνήθηκε από την PRAC.

Επομένως, έχοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα η PRAC θεώρησε ότι δικαιολογούνται οι μεταβολές στις πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα που προέκυψαν από την PRAC.

Λόγοι που συστήνουν την τροποποίηση στους όρους της(των) Άδειας(ών) Κυκλοφορίας

Βάσει των επιστημονικών συμπερασμάτων για τα valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium η CMDh είναι της άποψης ότι το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που περιέχει(ουν) τη(τις) δραστική(ές) ουσία(ες) valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium είναι θετικό έχοντας ως προϋπόθεση τις προτεινόμενες μεταβολές στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στη θέση ότι η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που σκοπεύει αυτή η ενιαία αξιολόγηση των ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(ούν). Στην έκταση του ότι επιπρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium είναι τώρα εγκεκριμένα στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συστήνει ότι τέτοιες άδειες κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Παράρτημα Ι Ι

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος του(των)
φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που είναι εγκεκριμένα εθνικά**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

[Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί κάτω από την κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:]

Παχυσαρκία (σπάνια)

[Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί κάτω από την κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:]

Διαταραχές των ονύχων και της κοίτης των ονύχων (συχνή)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν:]

Παχυσαρκία (σπάνια)

Διαταραχές των ονύχων και της κοίτης των ονύχων (συχνή)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας από τη CMDh:	Συνάντηση της CMDh το Σεπτέμβριο 2015
Αποστολή στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων στη συμφωνία:	6 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (κατάθεση της τροποποίησης από τον Υπεύθυνο Άδειας Κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para ácido valproico/valproato sódico/valproato pivoxil/valproato semisódico/valpromida/valproato bismuth valproato cálcico/valproato magnésico, las conclusiones científicas son las siguientes:

El riesgo de 'obesidad', incluyendo su mecanismo biológico, ha sido identificado de acuerdo a los datos de la bibliografía y a una revisión de la base de datos de seguridad, y se debe incluir en la Ficha Técnica (FT). La información actual en la FT ya refleja aumento de peso.

La aparición de 'enfermedades de las uñas y del lecho ungueal' ha sido identificada de acuerdo a una revisión de la base de datos de seguridad y a la bibliografía publicada incluido el origen biológico. Se debe actualizar la sección 4.8 de la Ficha Técnica para reflejar esta información de acuerdo con el PRAC.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato sódico/valproato pivoxil/valproato semisódico/valpromida/valproato bismuth valproato cálcico/valproato magnésico estaba justificada.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo a las conclusiones científicas para ácido valproico/valproato sódico/valproato pivoxil/valproato semisódico/valpromida/valproato bismuth valproato cálcico/valproato magnésico, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contiene el principio activo ácido valproico/valproato sódico/valproato pivoxil/valproato semisódico/valpromida/valproato bismuth valproato cálcico/valproato magnésico es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ácido valproico/valproato sódico/valproato pivoxil/valproato semisódico/valpromida/valproato bismuth valproato cálcico/valproato magnésico y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones a la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o del Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

[La siguiente reacción adversa debe incluirse bajo el Sistema de Clasificación de Órganos , trastornos del metabolismo y de la nutrición:]

Obesidad (raras)

[La siguiente reacción adversa debe incluirse bajo el sistema de Clasificación de Órganos , trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:]

Enfermedades de las uñas y del lecho ungueal (frecuente)

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

- Sección 4. Posibles efectos adversos

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas:]

Obesidad (raro)

Alteración de la uña y la piel debajo de la uña) (frecuente)

Annex III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de Septiembre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	6 de Noviembre 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 de Enero de 2016

I Lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet valproehappe, naatriumvalproaadi, pivoksiilvalproaadi, seminaatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi ja magneesiumvalproaadi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Kirjanduses avaldatud andmete ja ohutusteabe andmebaasi läbivaatamise põhjal tuvastati rasvumise oht, sh bioloogiline mehhanism, mis tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse. Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte juba sisaldab teavet kehakaalu tõusu kohta.

Kirjanduses avaldatud andmete ja ohutusteabe andmebaasi läbivaatamise põhjal tuvastati küünete ja küünelooži kahjustuste oht, sh bioloogiline tõenäolisus. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb uuendada, lisades sellesse ravimiohutuse järelevalve komitee poolt soovitatud teabe.

Olemasolevate andmete alusel oli ravimiohutuse riskihindamiskomitee seetõttu seisukohal, et muudatused valproehapet, naatriumvalproaati, pivoksiilvalproaati, seminaatriumvalproaati, valpromiidi, vismutvalproaati, kaltsiumvalproaati ja magneesiumvalproaati sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Valproehappe, naatriumvalproaadi, pivoksiilvalproaadi, seminaatriumvalproaadi, valpromiidi, vismutvalproaadi, kaltsiumvalproaadi ja magneesiumvalproaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena valproehapet, naatriumvalproaati, pivoksiilvalproaati, seminaatriumvalproaati, valpromiidi, vismutvalproaati, kaltsiumvalproaati ja magneesiumvalproaati sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele valproehapet, naatriumvalproaati, pivoksiilvalproaati, seminaatriumvalproaati, valpromiidi, vismutvalproaati, kaltsiumvalproaati ja magneesiumvalproaati sisaldavatele ravimitele soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubades.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes

- Lõik 4.8

[Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klasside alalõiku Ainevahetus- ja toitumishäired:]

Rasvumine (harv)

[Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klasside alalõiku Naha ja nahaaluskoe kahjustused:]

Küünte ja küünelooži kahjustused (sage)

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes

- Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada:]

Rasvumine (harv)

Küünte ja küünelooži kahjustused (sage)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015 a. septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	6. november 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. jaanuar 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt valproiinihappoa/natriumvalproaattia/valproaattipivoksiilia/seminatriumvalproaattia/valpromidia/vismuttivalproaattia/kalsiumvalproaattia/magnesiumvalproaattia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

“Lihavuuden” riski ja sen biologinen mekanismi on tunnistettu kirjallisuudesta ja lääketurvatiетokannasta saatujen tietojen perusteella, ja se on lisättävä valmisteyhteenvedoon. Painonnousu on jo mainittu voimassa olevassa valmisteyhteenvedossa.

”Kynnen ja kynsipedin häiriöiden” esiintyvyys on tunnistettu lääketurvatiетokannan ja julkaistun kirjallisuuden arvioinnin sekä biologisen todennäköisyyden perusteella. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 on päivitettävä tämän PRAC:n hyväksymän tiedon mukaisesti.

Saatavissa olevien tietojen johdosta PRAC piti valproiinihappoa/natriumvalproaattia/valproaattipivoksiilia/seminatriumvalproaattia/valpromidia/vismuttivalproaattia/kalsiumvalproaattia/magnesiumvalproaattia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietojen muutoksia aiheellisina.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Valproiinihappoa/natriumvalproaattia/valproaattipivoksiilia/seminatriumvalproaattia/valpromidia/vismuttivalproaattia/kalsiumvalproaattia/magnesiumvalproaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että valproiinihappoa/natriumvalproaattia/valproaattipivoksiilia/seminatriumvalproaattia/valpromidia/vismuttivalproaattia/kalsiumvalproaattia/magnesiumvalproaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin valproiinihappoa/natriumvalproaattia/valproaattipivoksiilia/seminatriumvalproaattia/valpromidia/vismuttivalproaattia/kalsiumvalproaattia/magnesiumvalproaattia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4.8

[Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinluokkajärjestelmään Aineenvaihdunta ja ravitsemus:]

Lihavuus (harvinainen)

[Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinluokkajärjestelmään Iho ja ihonalainen kudos:]

Kynnen ja kynsipedin häiriöt (yleinen)

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä:]

Lihavuus (harvinainen)

Kynnen ja kynsipedin häiriöt (yleinen)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	6.11.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6.1.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'acide valproïque/le valproate de sodium/le valproate pivoxil/le divalproate de sodium/le valpromide/le valproate bismuth/le valproate de calcium/le valproate magnésium, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Sur la base des données de la littérature et d'une revue des données de tolérance, le risque « d'obésité » incluant son mécanisme biologique, a été identifié et doit être ajouté dans le RCP. L'information actuelle du RCP mentionne déjà la prise de poids.

La survenue de « troubles de l'ongle et du lit de l'ongle » a été identifiée sur la base d'une revue des données de tolérance et de la littérature incluant une plausibilité biologique. La rubrique 4.8 du RCP doit être actualisée pour intégrer cette information approuvée par le PRAC.

Par conséquent, au vu des données disponibles, le PRAC a considéré que les modifications des informations relatives aux médicaments contenant de l'acide valproïque/ du valproate de sodium/ valproate pivoxil/ divalproate de sodium/ valpromide/ valproate bismuth/ valproate de calcium/ valproate magnésium étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la recommandation de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'acide valproïque/au valproate de sodium/ valproate pivoxil/ divalproate de sodium/ valpromide/ valproate bismuth/ valproate de calcium/ valproate magnésium, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le(s) substance(s) active(s) acide valproïque/ valproate de sodium/ valproate pivoxil/ divalproate de sodium/ valpromide/ valproate bismuth/ valproate de calcium/ valproate magnésium est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'acide valproïque/ du valproate de sodium/ valproate pivoxil/ divalproate de sodium/ valpromide/ valproate bismuth/ valproate de calcium/ valproate magnésium sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

[Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous les CSO (classes de systèmes d'organes)
Troubles du métabolisme et de la nutrition:]

Obésité (rare)

[Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous les CSO (classes de systèmes d'organes)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:]

Troubles de l'ongle et du lit de l'ongle (fréquent)

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

- Rubrique 4. effets indésirables éventuels

[Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées :]

Obésité (rare)

Troubles de l'ongle et du lit de l'ongle (fréquent)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Septembre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	06/11/2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	06/01/2016

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za valproatnu kiselinu/natrijev valproat/valproatpivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat, znanstveni zaključci su sljedeći:

Rizik od 'pretilosti', uključujući biološki mehanizam, utvrđen je na temelju literaturnih podataka i pregledom baze sigurnosnih podataka te treba biti uvršten u sažetak opisa svojstava lijeka. U trenutno odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka već je navedena informacija o povećanju tjelesne težine.

Pojava 'poremećaja nokta i ležišta nokta' utvrđena je pregledom baze sigurnosnih podataka i objavljene literature, uključujući biološku vjerojatnost. Dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je dopuniti ovom informacijom odobrenom od strane PRAC-a.

Stoga je, s obzirom na dostupne podatke, PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže valproatnu kiselinu/natrijev valproat/valproatpivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za valproatnu kiselinu/natrijev valproat/valproatpivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar valproatnu kiselinu/natrijev valproat/valproatpivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže valproatnu kiselinu/natrijev valproat/valproatpivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8.

[Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti u kategoriju organskih sustava 'Poremećaji metabolizma i prehrane':]

Pretilost (rijetko)

[Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti u kategoriju organskih sustava 'Poremećaji kože i potkožnog tkiva':]

Poremećaji nokta i ležišta nokta (često)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

- Dio 4. Moguće nuspojave

[Potrebno je uvrstiti sljedeće nuspojave:]

Pretilost (rijetko)

Poremećaji nokta i ležišta nokta (često)

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. studenoga 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	6. siječnja 2016.

I. MELLÉKLET

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételei módosításának indoklása**

Tudományos következtetések

A farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottság (PRAC) valproinsav/nátrium-valproát/valproát-pivoxil/valproinsav nátriumsója/valpromid/valproát-bizmut/kalcium-valproát/valproát-magnéziummal kapcsolatos időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekre (PSUR) vonatkozóértékelő jelentését figyelembe véve a következő tudományos következtetések vonhatók le:

Az „obesitas” kockázatát, ideértve annak biológiai mechanizmusát, irodalmi adatok, és a gyógyszerbiztonsági adatbázis felülvizsgálata során azonosították, ezért ezt (mellékhatást) az alkalmazási előírásnak tartalmaznia kell. Az alkalmazási előírás jelenlegi adatai már utalnak a súlygyarapodásra.

A köröm és a körömágy rendellenességeinek kialakulását, ideértve azok biológiai valószínűségét is, a gyógyszerbiztonsági adatbázis felülvizsgálata és szakirodalomban publikált adatok alapján azonosították. A PRAC egyetért azzal, hogy az alkalmazási előírás 4.8 pontját ezzel az információval frissíteni kell.

A rendelkezésre álló adatok fényében a farmakovigilancia kockázatértékelő bizottság (PRAC) úgy vélte, hogy indokolt volt változtatásokat eszközölni a valproinsav/nátrium-valproát/valproát-pivoxil/valproinsav nátriumsója/valpromid/valproát-bizmut/kalcium-valproát/valproát-magnéziumot tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása

A valproinsav/nátrium-valproát/valproát-pivoxil/valproinsav nátriumsója/valpromid/valproát-bizmut/kalcium-valproát/valproát-magnéziumot tartalmazó készítményekre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a valproinsav/nátrium-valproát/valproát-pivoxil/valproát semisodium/valpromid/valproát-bismuth/kalcium-valproát/valproát-magnézium tartalmú gyógyszerek előny-kockázat mérlege kedvező, azzal a feltétellel, hogy a kísérőiratok javasolt módosításait végrehajtják.

A CMDh egyetértésre jutott abban, hogy a jelen, egyszeri PSUR-értékelésben szereplő készítmények forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Az EU-ban jelenleg engedélyezett vagy jövőben engedélyezés tárgyát képező, valproinsav/nátrium-valproát/valproát-pivoxil/valproinsav nátriumsója/valpromid/valproát-bizmut/kalcium-valproát/valproát-magnéziumot tartalmazó készítményekre vonatkozóan a CMDh javasolja a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek ennek megfelelő módosítását

II. MELLÉKLET

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjainak módosításai a következők

- 4.8 pont

[Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást az „Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolás alatt (SOC):]

Obezitás (ritka)

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást az „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolás alatt (SOC):]

A köröm és a körömágy rendellenességei (gyakori)

A betegtájékoztató vonatkozó pontjainak módosításai a következők

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

[A következő mellékhatást kell beilleszteni:]

Elhízás (ritka)

A köröm és a körömágy rendellenességei (gyakori)

III. MELLÉKLET

A jelen állásfoglalásban foglaltak végrehajtásának időrendje

A megállapodásban foglaltak végrehajtásának időrendje

A CMDh megállapodásának elfogadása	2015. szeptemberi CMDh ülés
A megállapodás mellékleteinek fordításának átadása a nemzeti illetékes hatóságoknak:	2015. november 06.
A megállapodás végrehajtása a tagállamok által (a módosítások benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által)	2016. január 06.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum
á skilmálum markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir valpróínsýru / natríumvalpróat / valpróatpívoxíl / semínatríumvalpróat / valprómíð / bismútvalpróat / kalsíumvalpróat / magnesíumvalpróat, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Hætta á offitu hefur komið í ljós ásamt líffræðilegum verkunarhætti hennar byggt á birtum niðurstöðum og yfirferð í öryggisgangagrunni og ætti SmPC að ná yfir þessar upplýsingar. Núgildandi SmPC fela í sér upplýsingar um þyngdaraukningu.

Nagla- og naglabeðskvillar hafa komið í ljós við yfirferð í öryggisgangagrunni og birtum greinum þ.m.t. líffræðilegur sennileiki. Uppfæra skal kafla 4.8 í SmPC til þess að endurspeglar þessar upplýsingar sem PRAC hefur fallist á.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda valpróínsýru / natríumvalpróat / valpróatpívoxíl / semínatríumvalpróat / valprómíð / bismútvalpróat / kalsíumvalpróat / magnesíumvalpróat séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöður PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir valpróínsýru / natríumvalpróat / valpróatpívoxíl / semínatríumvalpróat / valprómíð / bismútvalpróat / kalsíumvalpróat / magnesíumvalpróat telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virku efnin valpróínsýru / natríumvalpróat / valpróatpívoxíl / semínatríumvalpróat / valprómíð / bismútvalpróat / kalsíumvalpróat / magnesíumvalpróat sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja sem innihalda valpróínsýru / natríumvalpróat / valpróatpívoxíl / semínatríumvalpróat / valprómíð / bismútvalpróat / kalsíumvalpróat / magnesíumvalpróat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til í samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

[Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við í upptalningu undir „Efnaskipti og næring“:]

Offita (mjög sjaldgæf)

[Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við í upptalningu undir „Húð og undirhúð“:]

Nagla- og naglabeðskvillar (algeng)

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

- Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

[Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við:]

Offita (mjög sjaldgæf)

Nagla- og naglabeðskvillar (algeng)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CHDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	6. nóvember 2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsóknir um breytingu frá markaðsleyfishafa):	6. janúar 2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo in considerazione il Report di Valutazione del PRAC sugli PSUR di acido valproico/sodio valproato /pivoxil valproato /valproato semisodico /valpromide /bismuto valproato/calcio valproato/magnesio valproato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il rischio di 'obesità', incluso il suo meccanismo biologico, è stato identificato sulla base di dati di letteratura e di revisione del database di safety e dovrebbe essere riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Nel RCP corrente sono già presenti informazioni riguardo l'aumento di peso.

L'insorgenza di 'disturbi alle unghie e al letto ungueale' è stata identificata sulla base di una revisione del database di safety e della letteratura pubblicata, includendo la plausibilità biologica. Il paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto deve essere aggiornato per riportare questa informazione concordata con il PRAC.

Quindi, tenendo in considerazione i dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle Informazioni sul prodotto dei prodotti medicinali contenenti acido valproico/sodio valproato /pivoxil valproato /valproato semisodico /valpromide /bismuto valproato/calcio valproato/magnesio valproato fossero garantite.

Motivi (recommending) della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Il CMDh, sulla base delle conclusioni scientifiche riguardanti l'acido valproico/sodio valproato /pivoxil valproato /valproato semisodico /valpromide /bismuto valproato/calcio valproato/magnesio valproato, è dell'opinione che il rapporto rischio/beneficio dei prodotti medicinali contenenti il principio attivo acido valproico/sodio valproato /pivoxil valproato /valproato semisodico /valpromide /bismuto valproato/calcio valproato/magnesio valproato è favorevole, soggetto alle modifiche proposte alle Informazioni sul prodotto.

Il CMDh ritiene che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti, nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR, deve essere modificata. Dal momento che ulteriori prodotti medicinali contenenti acido valproico/sodio valproato /pivoxil valproato /valproato semisodico /valpromide /bismuto valproato/calcio valproato/magnesio valproato sono attualmente autorizzati nell'Unione Europea o sono soggetti a future procedure di autorizzazione nell'Unione Europea, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano modificate di conseguenza.

Allegato II

**Emendamenti alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati con
procedura nazionale**

Emendamenti da includere nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.8

[la seguente reazione avversa deve essere aggiunta all'interno della classe organo sistemica Disturbi del metabolismo e della nutrizione:]

Obesità (raro)

[la seguente reazione avversa deve essere aggiunta all'interno della classe organo sistemica Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:]

Disturbi alle unghie e al letto ungueale (comune)

Emendamenti da includere nei paragrafi pertinenti del Foglio Illustrativo

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

[la seguente reazione avversa deve essere aggiunta:]

Obesità (raro)

Disturbi alle unghie e al letto ungueale (comune)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione di questa posizione

Tempistica per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Riunione del CMDh di settembre 2015
Trasmissione alle Autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati all'accordo:	6 novembre 2015
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (deposito della variazione da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio):	6 gennaio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto valpro rūgšties/natrio valproato/valproato pivoksilo/valproato seminatrio druskos/valpromido/bismuto valproato/kalcio valproato/magnio valproato periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis bei peržiūrėjus saugumo duomenų bazę, nustatyta „nutukimo“ atsiradimo rizika ir tokio poveikio biologinis mechanizmas, ir ši informacija turi būti įtraukta į preparato charakteristikų santrauką (*PCS*). Šiuo metu *PCS* esančioje informacijoje jau nurodytas kūno svorio padidėjimas.

„Nago ir jo guolio sutrikimų“ pasireiškimas nustatytas, peržiūrėjus saugumo duomenų bazę ir mokslinės literatūros publikacijas, įskaitant biologinį tikėtinumą. *PCS* 4.8 skyrius turi būti atnaujintas, atsižvelgiant į šią su *PRAC* suderintą informaciją.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis, *PRAC* mano, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties/natrio valproato/valproato pivoksilo/valproato seminatrio druskos/valpromido/bismuto valproato/kalcio valproato/magnio valproato, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl valpro rūgšties/natrio valproato/valproato pivoksilo/valproato seminatrio druskos/valpromido/bismuto valproato/kalcio valproato/ magnio valproato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) valpro rūgšties/natrio valproato/valproato pivoksilo/valproato seminatrio druskos/valpromido/bismuto valproato/kalcio valproato/magnio valproato, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties/natrio valproato/valproato pivoksilo/valproato seminatrio druskos/valpromido/bismuto valproato/kalcio valproato/magnio valproato, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.8 skyrius

[Toliau paminėta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta prie organų sistemų klasės „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“]

Nutukimas (pasireiškia retai)

[Toliau paminėta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta prie organų sistemų klasės „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“]

Nago ir jo guolio sutrikimai (pasireiškia dažnai)

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 4 skyrius „Galimas šalutinis poveikis“

[Turi būti įtrauktos toliau paminėtos nepageidaujamos reakcijos]

Nutukimas (pasireiškia retai)

Nago ir jo guolio sutrikimai (pasireiškia dažnai)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio mėn. 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio mėn. 6 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par valproiskābes/nātrija valproāta/valproāta pivoksila/valproāta seminātrija sāls/valpromīda/valproāta bismuta/kalcija valproāta/magnija valproāta periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

‘Aptaukošanās’ risks, ietverot tās bioloģisko mehānismu, noteikts, balstoties uz literatūras datiem un drošuma datubāzes pārskatu, un tas jāietver zāļu aprakstā (ZA). Pašreizējā ZA informācija jau ietver ķermeņa masas palielināšanos.

‘Naga un naga gultnes bojājuma’ rašanās noteikta, balstoties uz drošuma datubāzes pārskatu un pulbikācijām literatūrā, ietverot bioloģisko ticamību. ZA 4.8. apakšpunkts jāpapildina, lai tas ietvertu *PRAC* apstiprināto informāciju.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* uzskata, ka ir nepieciešamas izmaiņas šī novērtējuma ziņojuma pielikumā uzskaitīto valproiskābi/nātrija valproātu/valproāta pivoksilu/valproāta seminātrija sāli/valpromīdu/valproāta bismutu/kalcija valproātu/magnija valproātu saturošo zāļu informācijā.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par valproiskābi/nātrija valproātu/valproāta pivoksilu/valproāta seminātrija sāli/valpromīdu/valproāta bismutu/kalcija valproātu/magnija valproātu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu valproiskābi/nātrija valproātu/valproāta pivoksilu/valproāta seminātrija sāli/valpromīdu/valproāta bismutu/kalcija valproātu/magnija valproātu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur valproiskābi/nātrija valproātu/valproāta pivoksilu/valproāta seminātrija sāli/valpromīdu/valproāta bismutu/kalcija valproātu/magnija valproātu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Izmaiņas, kas jāveic atbilstošajos zāļu apraksta apakšpunktos

- 4.8. apakšpunkts

[Orgānu sistēmu grupa "Vielmaiņas un uztures traucējumi" jāpapildina ar turpmāk minēto nevēlamo blakusparādību:]

Aptaukošanās (reti)

[Orgānu sistēmu grupa "Ādas un zemādas audu bojājumi" jāpapildina ar turpmāk minēto nevēlamo blakusparādību:]

Naga un naga gultnes bojājumi (bieži)

Atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos ieviešamās izmaiņas

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

[Jāpapildina ar turpmāk minētām blakusparādībām:]

Aptaukošanās (reti)

Naga un naga gultnes bojājumi (bieži)

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas laika grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	<i>CMDh</i> 2015. gada septembra sanāksmes laikā
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana nacionālajām kompetentajām iestādēm:	2015. gada 6. novembris
Vienošanās ieviešana dalībvalstīs (laiks, kad reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz izmaiņas):	2016. gada 6. janvāris

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Ir-riskju ta' 'obeżità' inkluż il-mekkanizmu bijoloġiku tagħha kien identifikat abbażi ta' dejta minn pubblikazzjonijiet, u analiżi tad-dejtabejż ta' sigurtà, u għandu jiġi inkluż fl-SmPC. L-informazzjoni attwali fl-SmPC diġà turi li jkun hemm żieda fil-piż.

L-okkorrenza ta' 'disturbi fid-difer u fil-qiegħ tad-difer' ġiet identifikata abbażi ta' analiżi tad-dejtabejż ta' sigurtà u letteratura li ġiet ippubblikata inkluż il-possibbiltà bijoloġika. Is-sezzjoni 4.8 tal-SmPC għandha tiġi aġġornata biex tirrifletti din l-informazzjoni li qabel magħha l-PRAC.

Għalhekk, skont id-dejta disponibbli l-PRAC qies li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodotti mediċinali li fihom valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza/i attiva/i valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni singola tal-PSUR, l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti għandha(hom) tiġi(jiġu) varjata(i). Tant li għal prodotti mediċinali oħra li fihom valproic acid/sodium valproate/valproate pivoxil/valproate semisodium/valpromide/valproate bismuth/calcium valproate/valproate magnesium attwalment awtorizzati fl-UE jew li huma suġġetti għal proċeduri futuri ta' awtorizzazzjoni fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jiġu varjati wkoll.

Anness II

**Emendi fl-informazzjoni tal-prodott, tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i)
b'mod nazzjonali**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

[Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt I-SOC Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:]

Obeżità (rari)

[Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt I-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:]

Disturbi fid-dwiefer u fil-qiegħ tad-dwiefer (komuni)

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli

[Għandhom jiżdiedu r-reazzjonijiet avversi li ġejjin:]

Obeżità (rari)

Disturbi fid-dwiefer u fil-qiegħ tad-dwiefer (komuni)

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2015
Trasmissjoni tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti:	6 ta' Novembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor valproïnezuur/natriumvalproaat/pivoxilvalproaat/semi-natriumvalproaat/valpromide/bismutvalproaat/calciumvalproaat/magnesiumvalproaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het risico op 'zwaarlijvigheid', met inbegrip van het biologisch mechanisme, is geïdentificeerd op basis van literatuurgegevens en onderzoek van de databank met veiligheidsgegevens, en dient te worden opgenomen in de SmPC. De huidige informatie in de SmPC vermeldt reeds gewichtstoename.

Het vóórkomen van 'nagelafwijking en nagelbedstoornis' is geïdentificeerd op basis van onderzoek van de databank met veiligheidsgegevens en van gepubliceerde literatuur waaronder biologische plausibiliteit. Rubriek 4.8 van de SmPC dient daarom te worden bijgewerkt door het opnemen van de door het PRAC overeengekomen informatie.

Gezien de beschikbare gegevens was het PRAC derhalve van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die valproïnezuur/natriumvalproaat/pivoxilvalproaat/semi-natriumvalproaat/valpromide/bismutvalproaat/calciumvalproaat/magnesiumvalproaat bevatten, gerechtvaardigd waren.

Het CMD(h) onderschrijft de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor valproïnezuur/natriumvalproaat/pivoxilvalproaat/semi-natriumvalproaat/valpromide/bismutvalproaat/calciumvalproaat/magnesiumvalproaat is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) valproïnezuur/natriumvalproaat /pivoxilvalproaat/semi-natriumvalproaat/valpromide/bismutvalproaat/calciumvalproaat/magnesiumvalproaat bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het bestek van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die valproïnezuur/natriumvalproaat /pivoxilvalproaat/semi-natriumvalproaat/valpromide/bismutvalproaat/calciumvalproaat/magnesiumvalproaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, beveelt het CMD(h) aan de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC Voedings- en stofwisselingsstoornissen:]

Zwaarlijvigheid (zelden)

[De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen:]

nagelafwijking en nagelbedstoornis (vaak)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

[De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd:]

Zwaarlijvigheid (zelden)

nagelafwijking en nagelbedstoornis (vaak)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	September 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	06/11/2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	06/01/2016

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsene**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for valproinsyre/natriumvalproat/valproatpivoksil/natriumdivalproat/valpromid/vismutvalproat/kalsiumvalproat/magnesiumvalproat, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Risikoen for «fedme», samt dens biologiske mekanisme, er identifisert i litteratur og ved en gjennomgang av bivirkningsdatabasen, og skal inkluderes i preparatomtalen. Nåværende preparatomtale reflekterer allerede vekttoppgang.

Forekomsten av «sykdommer i negl og negleseng» er identifisert ved en gjennomgang av bivirkningsdatabasen og publisert litteratur, inkludert biologisk rimelighet. Preparatomtalens pkt. 4.8 skal oppdateres med denne informasjon som PRAC har konkludert med.

Basert på tilgjengelige data anser derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder valproinsyre/natriumvalproat/valproatpivoksil/natriumdivalproat/valpromid/vismutvalproat/kalsiumvalproat/magnesiumvalproat er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for valproinsyre/natriumvalproat/valproatpivoksil/natriumdivalproat/valpromid/vismutvalproat/kalsiumvalproat/magnesiumvalproat mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet valproinsyre/natriumvalproat/valproatpivoksil/natriumdivalproat/valpromid/vismutvalproat/kalsiumvalproat/magnesiumvalproat er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-evalueringen skal endres. I den grad flere legemidler som inneholder valproinsyre/natriumvalproat/valproatpivoksil/natriumdivalproat/valpromid/vismutvalproat/kalsiumvalproat/magnesiumvalproat er godkjent i EU/EØS eller er under behandling for fremtidig godkjenning i EU/EØS, anbefaler CMDh at også disse markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i preparatomtalen produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i preparatomtalen

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:]

Fedme (sjeldne)

[Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Hud- og underhudssykdommer:]

Sykdommer i negl og negleseng (vanlige)

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i pakningsvedlegget

- Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

[Følgende bivirkninger skal legges til:]

Fedme (sjeldne)

Sykdommer i negl og negleseng (vanlige)

Vedlegg III
Tidsplan for implementering

Tidsplan for implementering av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møtet i september 2015
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	6. november 2015
Medlemslandene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	6. januar 2016

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji kwas walproinowy / walproinian sodu / walproinian piwoksylu / sól semisodowa kwasu walproinowego / walpromid / walproinian bizmutu / walproinian wapnia / walproinian magnezu, wnioski naukowe są następujące:

Ryzyko "otyłości" (w tym jej mechanizm biologiczny) zostało zidentyfikowane na podstawie danych literaturowych oraz przeglądu informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pozyskanych z baz danych i należy je zamieścić w ChPL. Obecnie informacje zawarte już w ChPL dotyczą przyrostu masy ciała.

Występowanie "zaburzeń paznokci i łóżyska paznokcia" zidentyfikowano na podstawie przeglądu informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pozyskanych z baz danych oraz danych literaturowych, w tym publikacji przedstawiających prawdopodobny mechanizm biologiczny. Punkt 4.8 CHPL należy odpowiednio uaktualnić tak, aby zawierał informacje zaakceptowane przez PRAC.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy / walproinian sodu / walproinian piwoksylu / sól semisodowa kwasu walproinowego / walpromid / walproinian bizmutu / walproinian wapnia / walproinian magnezu.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji kwas walproinowy / walproinian sodu / walproinian piwoksylu / sól semisodowa kwasu walproinowego / walpromid / walproinian bizmutu / walproinian wapnia / walproinian magnezu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną kwas walproinowy / walproinian sodu / walproinian piwoksylu / sól semisodowa kwasu walproinowego / walpromid / walproinian bizmutu / walproinian wapnia / walproinian magnezu, jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające kwas walproinowy / walproinian sodu / walproinian piwoksylu / sól semisodowa kwasu walproinowego / walpromid / walproinian bizmutu / walproinian wapnia / walproinian magnezu są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu
w drodze procedur krajowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- 4.8 Działania niepożądane

[Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania”:]

Otyłość (rzadko)

[Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”:]

Zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia (często)

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

- 4. Możliwe działania niepożądane

[Należy dodać następujące działania niepożądane:]

Otyłość (rzadko)

Zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia (często)

Aneks III

Terminarz wprowadzenia niniejszego stanowiska w życie

Terminarz wprowadzenia postanowienia w życie

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh we wrześniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom krajowym:	6 listopada 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 stycznia 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos
das autorizações de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação PRAC nos RPSs para o ácido valpróico/valproato de sódio/ valproato de pivoxil / valproato semisódico/valpromida /valproato de bismuto/ valproato de cálcio/ valproato de magnésio, as conclusões científicas são as seguintes:

O risco de obesidade, incluindo o seu mecanismo biológico foi identificado, baseado nos dados da literatura científica e numa revisão da base de dados de segurança, que deve ser incluído no RCM. A informação atual no RCM já indica um ganho de peso.

A ocorrência de alterações nas unhas e no leito ungueal foram identificadas na revisão da base de dados de segurança e na literatura publicada incluindo a viabilidade biológica. A secção 4.8 do RCM deverá ser atualizada para refletir esta informação de acordo com PRAC.

Como tal, tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC considera que devem ser garantidas as alterações às informações do produto dos medicamentos que contenham ácido valpróico/valproato de sódio/ valproato de pivoxil /valproato semisódico/ valpromida/ valproato de bismuto/ valproato de cálcio/ valproato de magnésio.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos que recomendam a variação dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas para ácido valpróico/valproato de sódio/ valproato de pivoxil /valproato semisódico/valpromida/valproato de bismuto/ valproato de cálcio/ valproato de magnésio, o CDMh considera que o perfil risco-benefício do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa ácido valpróico/ valproato de sódio/ valproato de pivoxil/ valproato semisódico/ valpromida/ valproato de bismuto/ valproato de cálcio/ valproato de magnésio é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos referidas neste RPS devem ser alteradas. Tendo em conta os medicamentos neste momento autorizados na EU contendo ácido valpróico/valproato de sódio/ valproato de pivoxil/ valproato semisódico/ valpromida/ valproato de bismuto/ valproato de cálcio/ valproato de magnésio ou que sejam sujeitos a futuros procedimentos de autorização na EU, o CDMh recomenda que estas Autorizações de Introdução de Mercado sejam alteradas da mesma forma.

Anexo II

Alterações às informações do produto de medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a ser incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na SOC doenças do Metabolismo e da Nutrição.

Obesidade (raro)

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na SOC afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos.

Alterações nas unhas e leito ungueal (frequente)

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 4. Efeitos secundários possíveis

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas:

Obesidade (raro)

Alterações nas unhas e leito ungueal (frequente)

Anexo III

Calendário para implementação desta posição

Calendário para implementação desta posição

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião de Setembro 2015 CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo	6 Novembro 2015
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão de alteração pelo Titular de Autorização de Introdução do Mercado)	6 Janeiro 2016

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor
de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acid valproic/valproat de sodiu/valproat pivoxil/valproat semisodic/valpromidă/valproat de bismut/valproat de calciu/valproat de magneziu transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza datelor din literatură și a revizuirii bazei de date de siguranță, a fost identificat riscul de apariție a „obezității”, inclusiv mecanismul său biologic, și acesta trebuie inclus în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Informațiile actuale din RCP menționează, deja, creșterea în greutate.

Pe baza unei revizuirii a bazei de date de siguranță și a literaturii publicate, a fost identificată apariția de „tulburări ale unghiilor și patului unghial”, inclusiv probabilitatea biologică. Pct. 4.8 din RCP trebuie actualizat pentru a reflecta aceste informații convenite de PRAC.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile, PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin acid valproic/valproat de sodiu/valproat pivoxil/valproat semisodic/valpromidă/valproat de bismut/valproat de calciu/valproat de magneziu au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru acid valproic/valproat de sodiu/valproat pivoxil/valproat semisodic/valpromidă/valproat de bismut/valproat de calciu/valproat de magneziu, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active acid valproic/valproat de sodiu/valproat pivoxil/valproat semisodic/valpromidă/valproat de bismut/valproat de calciu/valproat de magneziu este favorabil, cu condiția efectuării modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) și alte medicamente care conțin acid valproic/valproat de sodiu/valproat pivoxil/valproat semisodic/valpromidă/valproat de bismut/valproat de calciu/valproat de magneziu sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile despre medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

[Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la subpunctul „Tulburări metabolice și de nutriție” al clasificării pe aparate, sisteme și organe:]

Obezitate (rare)

[Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la subpunctul „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” al clasificării pe aparate, sisteme și organe:]

Tulburări ale unghiilor și ale patului unghial (frecvente)

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect

- Pct. 4. Reacții adverse posibile

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse:]

Obezitate (rare)

Tulburări ale unghiilor și ale patului unghial (frecvente)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din septembrie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	6 noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 ianuarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Na základe údajov z literatúry a prehľadu z bezpečnostnej databázy bolo identifikované riziko obezity, vrátane samotného biologického mechanizmu, a má sa doplniť do SmPC. Aktuálne informácie v SmPC už údaj o náraste telesnej hmotnosti zahŕňajú.

Na základe prehľadu z bezpečnostnej databázy a publikovanej literatúry, vrátane biologickej prijateľnosti, bol zistený výskyt poruchy nechtu a nechtového lôžka. Vzhľadom na túto informáciu potvrdenú výborom PRAC má byť aktualizovaná kapitola 4.8 v SmPC.

Preto, s ohľadom na dostupné údaje sa výbor PRAC uzniesol, že uvedené zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich kyselinu valproovú/valproát sodný/valproát-pivoxil/valproát semisodný/valpromid/valproát bizmutitý/valproát vápenatý/valproát horečnatý, ktoré sú uvedené v prílohe tejto hodnotiacej správy, sú opodstatnené.

Výbor CMDh súhlasí s vedeckými závermi predloženými výborom PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena 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 zastáva skupina CMDh stanovisko, že pomer prínosov a rizík lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kyselinu valproovú/valproát sodný/valproát-pivoxil/valproát semisodný/valpromid/valproát bizmutitý/valproát vápenatý/valproát horečnatý je priaznivý, za predpokladu, že budú v informácii o lieku prijaté navrhované zmeny.

Skupina CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka toto jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky s obsahom kyseliny valproovej/valproátu sodného/valproát-pivoxilu/valproátu semisodného/valpromidu/valproátu bizmutitého/valproátu vápenatého/valproátu horečnatého, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

[Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má doplniť do triedy orgánových systémov Poruchy metabolizmu a výživy:]

Obezita (zriedkavé)

[Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má doplniť do triedy orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva:]

Poruchy nechtu a nechtového lôžka (časté)

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa

- Časť 4. Možné vedľajšie účinky

[Nasledujúce vedľajšie účinky sa majú doplniť:]

Obezita (zriedkavé)

Poruchy nechtu a nechtového lôžka (časté)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram implementácie záverov

Prijatie záverov skupinou CMDh:	Na zasadnutí skupiny CMDh v septembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. november 2015
Implementácia záverov členskými štátmi (predloženie zmeny držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. január 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upošteva je poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za valprojsko kislino/natrijev valproat/valproat pivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat so znanstveni zaključki naslednji:

Na podlagi podatkov v literaturi in pregleda podatkovne baze o varnosti je bilo ugotovljeno tveganje za "debelost", vključno z njenim biološkim mehanizmom; to je treba vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila. Trenutne informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila že navajajo povečanje telesne mase.

Na podlagi podatkov v literaturi in pregleda podatkovne baze o varnosti je bilo ugotovljeno pojavljanje "bolezni nohtov in nohtne posteljice", vključno z njihovo biološko verjetnostjo. Poglavje 4.8 v povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti, da bo vključevalo te informacije, dogovorjene s PRAC.

Odbor PRAC zato glede na dostopne podatke meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo valprojsko kislino/natrijev valproat/valproat pivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat.

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Utemeljitev priporočila za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za valprojsko kislino/natrijev valproat/valproat pivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat je skupina CMDh mnenja, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo zdravilne učinkovine valprojska kislina/natrijev valproat/valproat pivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. V kolikor imajo trenutno dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino/natrijev valproat/valproat pivoksil/seminatrijev valproat/valpromid/bizmutov valproat/kalcijev valproat/magnezijev valproat, ali bodo takšna zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča tudi ustrezno spremembo njihovih dovoljenj za promet.

Priloga II

Sprememba informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.8

[Pri organskem sistemu Presnovne in prehranske motnje je treba dodati sledeči neželeni učinek:]

Debelost (redki)

[Pri organskem sistemu Bolezni kože in podkožja je treba dodati sledeči neželeni učinek:]

Bolezni nohtov in nohtne posteljice (pogosti)

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

- Poglavlje 4. Možni neželeni učinki

[Dodati je treba sledeče neželene učinke:]

Debelost (redki)

Bolezni nohtov in nohtne posteljice (pogosti)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Sprejetje odločitve skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	06. november 2015
Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	06. januar 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med beaktande av utredningsprotokollet från PRAC avseende den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för valproinsyra/ natriumvalproat/ pivoxilvalproat/ seminatriumvalproat/ valbromid/ vismutvalproat/ kalciumvalproat / magnesiumvalproat, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Risken för "fetma" inklusive dess biologiska mekanism har identifierats baserat på data från litteraturen och en genomgång av säkerhetsdatabasen, och bör inkluderas i produktresumén. Nuvarande information i produktresumén återspeglar redan viktökning.

Förekomsten av "problem med naglar och nagelbädd" har identifierats och baseras på en genomgång av säkerhetsdatabasen samt publicerad litteratur inklusive biologisk rimlighet. Avsnitt 4.8 i produktresumén ska uppdateras för att återspegla informationen som PRAC enats om.

Mot bakgrund av tillgängliga data anser därför PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande valproinsyra/ natriumvalproat/ pivoxilvalproat/ seminatriumvalproat/ valbromid/ vismutvalproat/ kalciumvalproat / magnesiumvalproat var motiverade.

CMDh håller med om de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl för att rekommendera ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för valproinsyra/ natriumvalproat/ pivoxilvalproat/ seminatriumvalproat/ valbromid/ vismutvalproat/ kalciumvalproat / magnesiumvalproat anser CMDh att nytta-riskbalansen för läkemedel som innehåller de aktiva substanserna valproinsyra/ natriumvalproat/ pivoxilvalproat/ seminatriumvalproat/ valbromid/ vismutvalproat/ kalciumvalproat / magnesiumvalproat med fördel kan vara föremål för de föreslagna ändringarna i produktinformationen.

CMDh har kommit fram till att godkännandet för försäljning för produkter som omfattas av denna bedömning av PSUR (single PSUR assessment) bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel innehållande valproinsyra/ natriumvalproat/ pivoxilvalproat/ seminatriumvalproat/ valbromid/ vismutvalproat/ kalciumvalproat / magnesiumvalproat för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeprocedurer i EU, rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i Produktresumén

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Metabolism och nutrition:]

Fetma (sällsynt)

[Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Hud och subkutan vävnad:]

Problem med naglar och nagelbädd (vanlig)

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i Bipacksedeln

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

[Följande biverkningar ska läggas till:]

Fetma (sällsynt)

Problem med naglar och nagelbädd (vanlig)

Bilaga III

Tidsplan för implementering

Tidsplan för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh-överenskommelsen:	CMDh-mötet i september 2015
Inskick av översättningar av bilagorna till nationella myndigheter:	6 november 2015
Implementering av överenskommelsen i medlemsländerna (ansökan om ändringsärende av innehavaren av godkännandet för försäljning):	6 januari 2016