

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il fenobarbitale, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sull'**iperammoniemia**, in pazienti trattati contemporaneamente con valproato e fenobarbitale, provenienti da studi clinici, letteratura, segnalazioni spontanee e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC considera ragionevolmente possibile una relazione causale tra iperammoniemia e fenobarbitale in pazienti trattati contemporaneamente con valproato e fenobarbitale. Pertanto, il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti fenobarbitale devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul fenobarbitale, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti fenobarbitale sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti fenobarbitale fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Paragrafo 4.5

Si devono aggiungere le avvertenze seguenti:

I pazienti trattati contemporaneamente con valproato e fenobarbitale devono essere monitorati per i segni di iperammoniemia. Nella metà dei casi segnalati, l'iperammoniemia era asintomatica e non necessariamente portava a encefalopatia clinica.

Non sono ritenuti necessari aggiornamenti al foglio illustrativo (PIL), poiché il valproato è già elencato nel documento.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29/11/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28/01/2021