

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal valproic acid, sodium valproate, valproate pivoxil, valproate semisodium, valpromide, valproate bismuth, calcium valproate, valproate magnesium, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Interazzjoni bejn medicina u oħra (DDI-drug-drug interaction) bejn valproate u clozapine: possibbiltà ta' effetti fuq mijokardite u possibbiltà ta' effetti fuq newtrogenija/agranuloċitożi

Bosta studji ppublikati, i.e. minn Vickers et al (2022), Malik et al (2018), u Yang et al (2023) juru interazzjoni bejn valproate u clozapine. B'mod konsistenti l-istudji jindikaw incidenza oghla ta' ADRs bl-użu flimkien ta' valproate u clozapine u jissuġġerixxu li fil-bidu tat-trattament b'clozapine, valproate huwa fattur ta' riskju għal infjammazzjoni kkaġunata minn clozapine u avvenimenti avversi serji bħal mijokardite u newtrogenija.

L-MAHs tal-prodotti kollha li fihom valproate għandhom jaġġornaw l-informazzjoni tal-prodott. Ġew irrapportati każijiet ta' żieda fl-effetti avversi bl-użu fl-istess ħin. L-użu ta' valproate jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità kkaġunata minn clozapine.

Pulmonite eosinofilika

Waq t li l-effużjoni plewrali hija diġà mnizzla għal valproate, l-orijini eosinofilika tal-effużjoni plewrali kkawżata minn valproate għandha tiġi indirizzata b'mod aħjar fl-informazzjoni tal-prodott ta' valproate, bħala speċifikazzjoni tat-terminu diġà eżistenti, sabiex tiġi riflessa aħjar il-letteratura xjentifika.

Pigmentazzjoni eċċessiva

Minhabba d-data disponibbli minn 6 każijiet rilevanti ta' pigmentazzjoni eċċessiva fil-ġilda, fil-mukoża jew fid-dwiefer, bi żmien plawsibbli għal meta sehh il-każ u mingħajr fatturi oħra li setgħu kkawżaw l-effett, inklużi każijiet ta' *dechallenge* pożittiv, l-Istat Membru Principali iqis li relazzjoni kawżali bejn valproate u pigmentazzjoni eċċessiva hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda u qabel mal-MAH, li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom valproate għandha tiġi emendata kif xieraq.

Reazzjonijiet Avversi Severi Kutaneji u Anġjoedima

Id-ditta ewlenija l-MAH Sanofi pproponiet biex tiżdied twissija dwar SCARs u anġjoedima fl-SmPC sezzjoni 4.4 (inkluż is-sezzjonijiet korrispondenti fil-PL). It-twissija li giet proposta hija skont il-gwida għal SCAR. Għalhekk il-PRAC jirrakkomanda aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid 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-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom valproic acid, sodium valproate, valproate pivoxil, valproate semisodium, valpromide, valproate bismuth, calcium valproate, valproate magnesium mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom jiġu varjati.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Reazzjonijiet Avversi Severi Kutaneji u Anġjoedima

Reazzjonijiet Avversi Severi Kutaneji (SCARs -Severe Cutaneous Adverse Reactions) bhas-Sindromu Stevens-Johnson (SJS -Stevens-Johnson Syndrome), Nekrolizi Epidermal Tossika (TEN-Toxic Epidermal Necrolysis) u Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS -Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), eritema multiforme u anġjoedima ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'valproate. Il-pazienti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' manifestazzjonijiet serji fil-ġilda u mmonitorjati mill-viċin. F'każ li jiġu osservati sinjali ta' SCARs jew anġjoedima, għandha ssir evalwazzjoni fil-pront u t-trattament għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' SCARs jew anġjoedima.

- Sezzjoni 4.5

Għandha tiżdied interazzjoni(jiet) kif ġej:

Clozapine

It-trattament fl-istess hin ta' valproate u clozapine jista' jżid ir-riskju ta' newtopenija u mijokardite kkaġunata minn clozapine. Jekk ikun meħtieġ l-użu fl-istess hin ta' valproate u clozapine, irid ikun hemm monitoraġġ tajjeb għaž-żewġ avvenimenti.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi emendata taħt l-SOC Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:

Mhux komuni: Effużjoni plewrali (**eosinofilika**)

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Disturbi fi-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda b'frekwenza "mhux magħrufa"

Pigmentazzjoni eċċessiva

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu <prodott>

[...]

IKKUNTATTJA TABIB MINNUFIH:

-Reazzjonijiet serji fil-ġilda li jinkludu s-sindromu Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici, eritema multiforme u anġioedima ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'valproate. Fittex għajnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe sintomu relatat ma' dawn ir-reazzjonijiet serji fil-ġilda deskritti f'sezzjoni 4.

[...]

Qabel ma tieħu din il-medicina, iddiskuti mat-tabib tiegħek

• Jekk qatt kellek raxx sever fil-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda, nfafet u/jew feriti fil-ħalq wara t-teħid ta' valproate.

[...]

Medicini oħra u X

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra. Xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw l-effetti ta' valproate jew viceversa. Dawn jinkludu:

clozapine (għat-trattament ta' kondizzjonijiet ta' saħħa mentali)

- Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli

Ikkuntattja tabib minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin. Jista' jkollok b'żonn attenzjoni medika urġenti:

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 100

- **Diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġh jew pressjoni fis-sider (speċjalment meta tkun qed/a tieħu n-nifs 'il ġewwa), qtugħ ta' nifs u sogħla xotta minħabba l-akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmuni (effużjoni plewrali)**

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 1000

- Diffikultà biex tieħu n-nifs u wġiġh minħabba t-tneħħija ta' fluwidu mill-pulmun

[...]

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji jsirux serji jew idumu aktar minn xi ftit ġranet; jista' jkollok b'żonn trattament mediku:

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- **żoni aktar skuri fil-ġilda u fil-mukoża (pigmentazzjoni eċċessiva)**

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Settembru
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	3 ta' Novembru 2024
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	2 ta' Jannar 2025