

Anness I

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

Konkluzjonijiet 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-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Minhabba t-tagħrif disponibbli dwar malformazzjonijiet fl-għajn matul l-espożizzjoni *in utero* minn artikli ppubblikati u rapporti spontanji, il-PRAC jikkonsidra li relazzjoni kawżali bejn valproate u malformazzjoni fl-għajn hija stabbilita. Ġew innotati 23 każ ta' *retinal fold/retinal rosette/retinal coloboma u coloboma* fi tfal esposti għal valproate *in utero*. Il-każijiet kollha kienu serji. Fil-parti l-kbira tal-każijiet valproate intuża bħala monoterapija u d-doża ta' kuljum ta' valproate li giet użata mill-ommijiet ma qabzix il-marġni terapewtika ta' dożaġġ. F'22/23 każ (95.7 %) ġew irrapportati wkoll malformazzjonijiet kongenitali, inklużi 13-il każ li rrapportaw *fetal anticonvulsant syndrome*. Ir-rakkonti pprovduti għat-23 każ jindikaw li 18 mill-każijiet seħħew fi tfal b'disformiżmu tal-wiċċ/dismorfiżmu. Għalhekk il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott (SmPC sezzjoni 4.6 u PIL sezzjoni 2) ta' prodotti li fihom valproate għandha tiġi emendata biex tirrorifletti dan.

Barra minn hekk, minhabba t-tagħrif disponibbli, li jinkludi 2 każijiet li rrapportaw dwar livelli fis-serum ta' valproate u n-nuqqas ta' kontroll tal-konvulżjonijiet meta valproate ingħata f'pazjenti fuq emodijaliżi, il-PRAC jikkunsidra li l-evidenza kumulattiva hija suffiċjenti biex tiġi inkluża twissija fl-SmPC sezzjoni 4.2 li pazjenti b'insuffiċjenza renali fl-aħħar stadju jistgħu jesperjenzaw nuqqas t'effett tal-medicina meta jirċievu emodijaliżi.

Barra dan, kif hemm fl-informazzjoni pprovduta fl-SmPC sezzjoni 5.3 ta' AED oħra, il-PRAC jaqbel li għandu jiġi inkluż xi kliem dwar is-sejbiet testikulari bl-użu ta' valproate f'annimali ta' laboratorju adulti u minorenni.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konkluzjonijiet 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 tal-prodott(i) medicinali li fihom valproic acid, sodium valproate, valproate pivoxil, valproate semisodium, valpromide, valproate bismuth, calcium valproate, valproate magnesium ma nbidilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti medicinali addizzjonali li fihom valproic acid, sodium valproate, valproate pivoxil, valproate semisodium, valpromide, valproate bismuth, calcium valproate, valproate magnesium huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-iStati Membri konċernati u l-applikant/detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

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

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)>

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.6

Espożizzjoni *in utero* għal valproate tista' tirriżulta wkoll f'indeboliment fis-smiġh jew truxija minħabba malformazzjonijiet fil-widna u/jew fl-imnieher (effett sekondarju) u/jew minħabba tossicità diretta fuq il-funzjoni tas-smiġh. Il-każijiet jiddeskrivu kemm truxija unilaterali u kemm bilaterali jew indeboliment fis-smiġh. X'gara minn dawn il-każijiet ma kienx irrapportat għal kull każ. Fejn l-eżitu kien irrapportat, il-parti l-kbira tal-każijiet ma rkuprawx.

Espożizzjoni *in utero* għal valproate tista' tirriżulta f'malformazzjonijiet fl-għajn (inklużi colobomas, microphthalmos) li ġew irrapportati flimkien ma' malformazzjonijiet kongenitali oħra. Dawn il-malformazzjonijiet fl-għajn jistgħu jaffettwaw il-vista.

PIL sezzjoni 2:

Ir-riskji ta' valproate meta jittiehed waqt it-tqala (irrispettivament għal-liema marda jintuza valproate):

- Kellem lit-tabib minnufih jekk qiegħda tippjana li jkollok tarbija jew inti tqila.
- Valproate għandu riskju jekk jittiehed waqt it-tqala. Iktar ma tkun għolja d-doża, iktar ikunu għoljin ir-riskji, iżda kull doża għandha riskju.
- Jista' jikkawża difetti serji fit-twelid u jista' jaffettwa l-mod ta' żvilupp tat-tifel/tifla waqt li qed/a jikber/tikber. **L-aktar difetti fit-twelid irrapportati b'mod frekwenti** ~~li ġew irrapportati~~ jinkludu spina bifida (fejn l-għadam tas-sinla tad-dahar ma jiżviluppawx sew); malformazzjonijiet tal-wiċċ u tal-kranju; malformazzjonijiet fil-qalb, kilwa, passagġ urinarju u organu sesswali; difetti fid-dirgħin u r-riglejn **u malformazzjonijiet multipli assoċjati magħhom li jaffettwa ħafna organi u partijiet tal-ġisem. Difetti fit-twelid jistgħu jirriżultaw f'diżabilitajiet li jistgħu jkunu severi.**
- Problemi ta' smiġh jew truxija ġew irrapportati fi tfal esposti għal valproate waqt it-tqala.
- **Ġew irrapportati malformazzjonijiet fl-għajn fi tfal esposti għal valproate waqt it-tqala flimkien ma' malformazzjonijiet kongenitali oħra. Dawn il-malformazzjonijiet fl-għajn jistgħu jaffettwaw il-vista**
- Jekk tiehu valproate waqt it-tqala għandek riskju oghla minn nisa oħra li jkollok tifel/tifla b'difetti fit-twelid li jkollhom bżonn ta' trattament mediku. [...].

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.2

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali jista' jkun hemm il-ħtieġa li jitnaggas id-dożaġġ, jew li jiżdied id-dożaġġ f'pazjenti fuq emodjalisi. < sustanza attiva > tista' tqħaddi mid-dijalisi (ara sezzjoni 4.9). Id-dożaġġ għandu jiġi mmodifikat skont il-monitoraġġ kliniku tal-pazjent (ara sezzjoni 4.4).

PIL sezzjoni 3. Kif għandek <tiehu> X

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża tiegħek.

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 5.3

F'studji tossikoloġiċi b'doži ripetuti, ġew irrapportati deġenerazzjoni/atrofija testikulari jew anormalitajiet fil-produzzjoni taċ-ċelluli tal-isperma u tnaqqis fil-piż tat-testikuli f'firien u klieb adulti wara t-teħid orali ta' doži ta' 1250 mg/kg/jum u 150 mg/kg/jum, rispettivament.

F'firien minorenni, tnaqqis fil-piż tat-testikuli ġie osservat biss f'doži li qabżu d-doża massima ttollerata (minn 240 mg/kg/jum permezz ta' teħid minn ġol-peritoneu jew minn ġol-vini) u mingħajr ebda tibdil sekondarju istopatoloġiku. Ma ġew innotati ebda effetti fuq l-organi riproduttivi maskili b'doži ttollerati (sa 90 mg/kg/jum). Abbażi ta' din id-data, annimali minorenni ma ġewx ikkunsidrati aktar suxxettibbli minn adulti qħal sejbiet testikulari. Mhijiex magħrufa r-rilevanza tas-sejbiet testikulari fil-popolazzjoni pedjatrika.

F'studju dwar il-fertilità fil-firien, valproate f'doži sa 350 mg/kg/jum ma bidilx il-kapaċitajiet riproduttivi maskili. Madankollu, l-infertilità maskili ġiet identifikata bħala effett mhux mixtieq fl-umani (ara sezzjonijiet 4.6 u 4.8).

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2021
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	28 Novembru 2021
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	27 Jannar 2022