Anness I

Konklużjonijiet 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 għar-rapport finali tal-PASS mingħajr intervent impost għall-prodott(i) mediċinali li fih/fihom is-sustanza attiva valproate u kkonċernat mir-rapport finali tal-PASS, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Wara li ġew meqjusa r-riżultati tar-rapport finali tal-istudju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS-*post-authorisation safety study*), impost fuq l-MAHs tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom is-sustanza attiva valproate fl-Unjoni Ewropea (UE), fil-qafas tar-riferiment tal-Artiklu 31 li tlesta fl-2018, flimkien ma' *data* miġbura s'issa mil-letteratura li mhijiex klinika, il-kontribut ta' *stakeholders* esterni (inklużi rappreżentattivi ta' pazjenti u organizzazzjonijiet ta' HCP),u esperti kliniċi li attendew fil-grupp ta' konsulenza xjentifika (SAG -*scientific advisory group*) għan-newroloġija, kif miftieħem fil-laqgħa plenarja li saret fit-8-11 ta' Jannar 2024, il-PRAC qabel li:

Ir-riżultati tal-istudju koorti retrospettiv, ibbażat fuq il-popolazzjoni bl-użu ta' bażijiet tad-*data* mid-Danimarka (DK), l-Isvezja (SE) u n-Norveġja, li saru biex tiġi evalwata l-espożizzjoni paterna għal valproate u r-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (NDD-*neurodevelopmental disorders*), inkluż disturbi fl-ispettru tal-awtiżmu (ASD-*autism spectrum disorders*), kif ukoll malformazzjonijiet konġenitali (CM-*congenital malformations*) fil-wild, issuġġerixxew żieda fir-riskju ta' NDD, inkluż ASD, iżda ebda differenza fir-riskju ta' CM fil-wild espost min-naħa paterna għal valproate meta mqabbel mal-wild espost min-naħa paterna għal lamotrigine jew levetiracetam. Fid-*data* minn NO, SE u DK, kien hemm tendenza ċara ta' żieda fir-riskju ta' NDD (inkluż ASD), għalkemm mhux sinifikanti fit-tliet pajjiżi individwali, u d-*data* miġbura flimkien minn dawn it-tliet pajjiżi wriet żieda fir-riskju li ma kinitx ċara li kienet statistikament sinifikanti. Madankollu, meta jitqiesu l-limitazzjonijiet tal-istudju, inkluż tfixkil potenzjali minħabba l-indikazzjoni u d-differenzi fiż-żmien tas-segwitu bejn il-gruppi ta' espożizzjoni, flimkien ma' informazzjoni (limitata) minn sorsi oħra, u l-kontrubut mill-*istakeholders* esterni u l-esperti kliniċi, ir-riskju ġie meqjus bħala potenzjali mill-PRAC (jiġifieri l-kawżalità ma ġietx stabbilita).

Meta titqies is-serjetà tal-NDDs (inkluż ASD) u l-impatt tagħhom tul ħajjet it-tfal u l-familji, il-PRAC ikkonkluda wkoll li s-sejbiet tal-istudju, inkluż l-inċertezzi tagħhom, għandhom jiġu kkomunikati lill-pazjenti u lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCP-*healthcare professionals)* u kkonferma li d-data disponibbli bħalissa kienet suffiċjenti sabiex tiġġustifika li jiġu applikati miżuri prekawzjonarji, b'mod proporzjonali mar-riskju, kif ukoll fid-dawl tar-riskju kkonfermat u ogħla għat-tfal wara espożizzjoni *in utero* għal valproate. Il-kontribut miksub mill-esperti kliniċi u mill-istakeholders sostna wkoll il-konklużjoni tal-PRAC dwar it-talba lill-MAHs sabiex jindirizzaw l-inċertezza ta' dan ir-riskju potenzjali, permezz ta' analiżijiet oħra (ġodda) (inkluż analiżijiet ta' sottogrupp u stratifikazzjoni), bħala parti minn kategorija 1 ġdida tal-PASS b'għanijiet importanti xierqa.

Fid-dawl ta' dan kollu aktar 'il fuq, fir-rigward ta' pazjenti maskili, il-PRAC irrakkomanda li jiġi aġġornat l-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom valproate sabiex jinkludi li / bi:

- Huwa rrakkomandat li valproate jinbeda u jiġi ssorveljat minn speċjalista li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-epilessija <jew> tad-disturb bipolari <jew> tal-emigranja. B'mod ġenerali, l-ispeċjalisti huma l-aktar konxji dwar il-kondizzjonijiet meħtieġa sabiex jiġi ordnat valproate u huma fl-aħjar pożizzjoni biex jevalwaw jew jerġgħu jevalwaw il-bżonn li jinbeda jew jitkompla t-trattament b'valproate jew il-bżonn li ssir bidla għal medikazzjoni oħra, f'każ li l-pazjent ikollu x-xewqa li jsir missier.

- Il-ħtieġa ta' evalwazzjoni regolari minn speċjalista, biex jiġi evalwat jekk valproate huwiex (għadux) l-aktar trattament xieraq u biex il-pazjent maskili jiġi mfakkar dwar ir-riskju potenzjali ta' NDD (inkluż ASD) meta valproate jintuża waqt il-konċepiment u ssir taħdita dwar jekk il-pazjent maskili jixtieqx li jikkonċepixxi tarbija. Il-ħtieġa u l-frekwenza ta' din l-evalwazzjoni tista' tiġi deċiża mill-pazjent u l-HCP, hekk kif jitqiesu l-ħtiġijiet tal-pazjent u ċ-ċirkostanzi individwali.

- Informazzjoni dwar ir-riskju potenzjali ta' NDD fil-wild imwieleda lill-missirijiet li qed jużaw valproate fil-perjodu ta' madwar il-konċepiment, inkluż ir-rakkomandazzjoni għal min se jordna valproate biex jgħarraf lil pazjent dwar ir-riskju potenzjali, tiġi diskussa l-ħtieġa li tiġi kkunsidrata kontraċezzjoni effettiva fil-pazjenti maskili li qed jużaw valproate (u s-sieħba femminili tagħhom), jingħata parir lill-pazjenti maskili biex jikkonsultaw mal-ispeċjalista

tagħhom meta jkunu qed jippjanaw li jikkonċepixxu tarbija u qabel ma jwaqqfu l-kontraċezzjoni, u biex jikkunsidraw il-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi f'każ li l-pazjenti maskili li qed jużaw valproate ikunu qed jippjanaw li jikkonċepixxu tarbija. Il-pazjenti maskili għandhom ukoll jingħataw parir biex ma jagħtux donazzjoni tal-isperma waqt li qegħdin fuq trattament b'valproate u għal mill-inqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

- Ikun disponibbli materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCP) u għall-pazjenti. Għandha tiġi pprovduta gwida għall-pazjent lill-pazjenti maskili li qed jużaw valproate.

Il-PRAC irrakkomanda wkoll dawn **il-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji** li ġejjin:

- Biex tiġi aġġornata l-gwida għall-HCP eżistenti b'sezzjoni dedikata għall-pazjenti maskili, sabiex l-HCPs jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju potenzjali ta' NDD (inkluż ASD) wara espożizzjoni paterna għal valproate u l-pariri li għandhom jiġu pprovduti lill-pazjenti maskili u lill-imsieħba femminili tagħhom. Bi qbil mal-kumitat isir aġġornament tal-'verżjoni essenzjali tal-gwida għall-HCP' bl-Ingliż b'sezzjoni dedikata dwar l-użu ta' valproate f'pazjenti maskili, li jikkomplementa l-verżjoni kurrenti, iffokata fuq il-programm ta' prevenzjoni tat-tqala għat-tfajliet u n-nisa li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal.

- Biex tiġi aġġornata l-kard tal-pazjent dwar valproate b'informazzjoni dwar ir-riskju potenzjali ta' NDD wara espożizzjoni paterna għal valproate. Din il-kard, imwaħħla mal-pakkett ta' barra, tassigura d-distribuzzjoni tal-informazzjoni lill-pazjenti kollha kull darba li jingħataw valproate. Barra minn hekk, tagħmilha aktar faċli lill-ispiżjara li jfakkru lill-pazjenti dwar ir-riskji assoċjati mal-prodott mingħajr ma jkollhom bżonn iqassmu l-materjal huma nfushom.

- Gwida ġdida speċifika għal pazjenti maskili li tinforma u tiffaċilita diskussjoni dwar ir-riskji. Peress li fil-kard eżistenti tal-pazjent setgħet tiġi inkluża biss informazzjoni limitata, il-PRAC qies kruċjali li l-pazjenti huma mgħarrfa sew dwar ir-riskju potenzjali għall-wild meta valproate jintuża madwar iż-żmien tal-konċepiment u ta parir dwar kif tista' timminimizza dan ir-riskju. Il-gwida għall-pazjent għandha tispjega l-evidenza disponibbli, l-inċertezzi dwar ir-riskju, u toffri riflessjoni dwar l-użu ta' valproate f'pazjenti maskili. Peress li l-messaġġi ewlenin li jridu jiġu indirizzati f'dan il-materjal edukattiv (EM-*educational material*) għall-pazjenti maskili huma differenti mill-messaġġi ewlenin li ġew indirizzati fil-materjal għan-nisa, gwida separata għall-pazjenti maskili ġiet meqjusa bħala meħtieġa mill-PRAC.

Il-PRAC irrakkomanda t-tqassim ta' **DHPC** sabiex l-HCPs jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju potenzjali ta' valproate f'pazjenti maskili, il-ħtieġa li jiġu mgħarrfa dawk l-irġiel li qed jużaw valproate bħalissa dwar ir-riskju potenzjali u l-ħtieġa li wieħed jikkunsidra evalwazzjoni tat-trattament f'dawn il-pazjenti maskili, u r-rakkomandazzjonijiet proposti u l-aġġornamenti għall-PI.

Fi żmien 3 xhur mit-tlestija tal-proċedura EMEA-H-N-PSR-J-0043, l-MAHs kollha għandhom jissottomettu RMP aġġornat li juri li l-PASS patern tlesta, ir-riżultati ta' dan l-istudju u l-RMM kollha ta' rutina u dawk addizzjonali kif maqbul mal-PRAC fil-proċedura kurrenti huma murija kif xieraq. Il-PASS ġdid ta' kategorija 1, kif irrakkomandat aktar 'il fuq, għandu jiġi inkluż ukoll fid-dokument.

Aktar azzjonijiet għall-MAHs:

L-MAHs huma inkoraġġuti sew biex jippubblikaw ir-riżultati ta' dan il-PASS f'ġurnal xjentifiku: li taqsam ir-riżultati tal-istudju jkun ta' għajnuna u rilevanti għal riċerka futura.

Fir-rigward tal-analiżijiet addizzjonali, għandu jiġi pprovdut protokoll ta' studju għal evalwazzjoni u approvazzjoni mill-PRAC fi żmien 6 xhur wara li tiġi ffinalizzata l-proċedura kurrenti. L-analiżijiet addizzjonali għandhom isiru bħala parti minn PASS ġdid ta' kategorija 1, li jindirizzaw il-mistoqsijiet imniżżla fil-PRAC AR:

Aktar azzjonijiet għall-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti (ANK):

Sabiex issaħħah l-għarfien fil-prattika klinika, l-ANK jistgħu jikkunsidraw għodod addizzjonali (li jinkludu ġurnali rilevanti) u inizjattivi magħmula għal tal-apposta fuq livell nazzjonali biex jistimulaw t-tixrid ta'

informazzjoni dwar ir-riskju potenzjali ta' NDD fit-tfal ta' missirijiet ittrattati b'valproate u l-parir għall-HCP u għall-pazjenti.

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

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

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għar-riżultati tal-istudju għall-prodott(i) mediċinali li fih/fihom is-sustanza attiva valproate u kkonċernat minħabba r-rapport finali tal-PASS, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali msemmi fuq mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti kkonċernati minn dan ir-rapport finali tal-PASS 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 **sottolinjat u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Il-bidliet li ġejjin lill-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva valproate huma rrakkomandati, fis-sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.6 tal-SmPC u fis-sezzjonijiet 2 u 3 tal-PIL (test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~):

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

[...]

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija
[…]

Tfal bniet u nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal
<Isem ivvintat> għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn speċjalista b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epilessija <jew> disturb bipolari jew <emigranja>. Valproate m'għandux jintuża fi tfal bniet u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal ħlief jekk trattamenti oħra ma jkunux effettivi jew ma jkunux ittollerati.
Valproate jiġi ordnat u jingħata b'riċetta skont il-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala ta' Valproate (sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Il-benefiċċju u r-riskju għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b'attenzjoni meta jsiru reviżjonijiet regolari tat-trattament.
Valproate għandu preferibbilment jiġi ordnat b'riċetta bħala monoterapija bl-inqas doża effettiva, jekk possibbli bħala formolazzjoni li tintreħa fit-tul. Id-doża ta' kuljum għandha tinqasam f'tal-anqas żewġ dożi singoli (ara sezzjoni 4.6).

Irġiel
Huwa rrakkomadat li <Isem ivvintat> jinbeda u jiġi sorveljat minn speċjalista b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epilessija <jew> ta' disturb bipolari<jew tal-emigranja> (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi
[…]

Metodu ta' kif għandu jingħata
[…]

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala
Valproate għandu possibbiltà teratoġenika kbira u tfal li jiġu esposti għal valproate *in utero* għandhom riskju kbir ta' malformazzjonijiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (ara sezzjoni 4.6).

<Isem ivvintat> huwa kontraindikat fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

Trattament tal-epilessija
- fit-tqala sakemm ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).
- f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal, sakemm ma jiġux ssodisfati l-kondizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Trattament ta' disturb bipolari<u profilassi tal-attakki tal-emigranja>
- fit-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).
- f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal, sakemm ma jiġux ssodisfati l-kondizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Kondizzjonijiet tal-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala:
Il-persuna li tordna l-mediċina b'riċetta għandha taċċerta ruħha li

- Ċirkustanzi individwali għandhom jiġu evalwati f'kull każ, jinvolvu l-pazjenta fid-diskussjoni, biex jiggarantixxu l-involviment tagħha, jiġu diskussi għażliet terapewtiċi u jiġi aċċertat li hija qed tifhem ir-riskji u l-miżuri li għandhom jittieħdu biex jiġu minimizzati r-riskji.
- l-possibbiltà tat-tqala tiġi stmata fil-pazjenti nisa kollha.
- l-pazjenta tkun fehmet u rrikonoxxiet ir-riskji ta' malformazzjonijiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku inkluż il-kobor ta' dawn ir-riskji għal tfal esposti għal valproate *in utero*.
- l-pazjenta tifhem il-ħtieġa li jsirilha test tat-tqala qabel il-bidu tat-trattament u matul it-trattament, skont il-bżonn.
- l-pazjenta għandha tingħata parir dwar il-kontraċezzjoni, u li l-pazjenta kapaċi tikkonforma mal-bżonn li tuża kontraċezzjoni effettiva (għal aktar dettalji jekk jogħġbok irreferi għas-sottosezzjoni kontraċezzjoni ta' din it-twissija ġo kaxxa), mingħajr interruzzjoni matul iż-żmien kollu li fih iddum tieħu trattament b'valproate.
- l-pazjenta tifhem il-bżonn għal reviżjoni regolari tat-trattament (tal-anqas darba fis-sena) minn speċjalista b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epilessija, jew disturbi bipolari <jew emigranja>.
- l-pazjenta tifhem il-bżonn li tikkonsulta lit-tabib tagħha malli tibda tippjana tqala biex taċċerta li jkun hemm diskussjoni f'waqtha u taqleb għal għażliet ta' trattamenti alternattivi qabel il-konċepiment, u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni.
- l-pazjenta tifhem il-bżonn li tikkonsulta lit-tabib tagħha b'mod urġenti f'każ ta' tqala.
- l-pazjenta rċiviet il-gwida għall-pazjent.
- l-pazjenta rrikonoxxiet li fehmet il-perikli u l-prekawzjonijiet meħtieġa assoċjati mal-użu ta' valproate (Formola Annwali tar-Rikonoxximet tar-Riskju).

Dawn il-kondizzjonijiet jikkonċernaw ukoll nisa li attwalment mhumiex attivi sesswalment ħlief jekk min jordna l-mediċina ma jqisx li hemm raġunijiet konvinċenti biżżejjed li jindikaw li m'hemm l-ebda riskju ta' tqala.

<u>Tfal bniet</u>

- Il-persuni li jordnaw il-mediċina għandhom jaċċertaw ruħhom li l-ġenituri ta'/persuni li jieħdu ħsieb tfal bniet jifhmu l-bżonn li jikkuntattjaw speċjalista ladarba t-tifla li tkun qed tuża valproate jkollha l-menarki
- Min jordna l-mediċina għandu jaċċerta ruħu li l-ġenituri ta'/persuni li jieħdu ħsieb tfal bniet li jkollom il-menarki jiġu provduti b'informazzjoni komprensiva dwar ir-riskji ta' malformazzjonijiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku inkluż il-gravità ta' dawn ir-riskji għal tfal esposti għal valproate *in utero*.
- F'pazjenti li kellhom il-menarki, l-ispeċjalista li qed jordna l-mediċina għandu jistma mill-ġdid b'mod annwali l-bżonn ta' terapija b'valproate u jqis l-għażliet alternattivi ta' trattament. Jekk valproate jkun l-uniku trattament adattat, għandhom jiġu diskussi l-bżonn li tintuża kontraċezzjoni effettiva u l-kondizzjonijiet l-oħra kollha tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala. Għandu jsir kull sforz mill-ispeċjalista biex jaqleb lil tfal bniet fuq trattamenti alternattivi qabel ma jsiru adulti.

<u>Test tat-tqala</u>

It-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tat-trattament b'valproate. It-trattament b'valproate m'għandux jinbeda f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal mingħajr riżultat negattiv tat-test tat-tqala (test tal-plasma għat-tqala), ikkonfermat minn persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħa, biex jiġi eskluż l-użu mhux intenzjonat fit-tqala.

<u>Kontraċezzjoni</u>

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li jordnawlhom valproate għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva, mingħajr interruzzjoni matul iż-żmien kollu li jdum jintuża t-trattament b'valproate. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu provduti b'informazzjoni komprensiva dwar il-prevenzjoni tat-tqala u għandhom jiġu riferuti għal pariri dwar il-kontraċezzjoni jekk ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Għandu jintuża tal-anqas metodu wieħed effettiv ta' kontraċezzjoni (preferibbilment f'forma li ma tiddependix minn min jużaha bħal apparat ġol-utru jew implant) jew jintużaw żewġ forom kumplimentari ta' kontraċezzjoni inkluż metodu li jostakola l-isperma. Meta ssir l-għażla tal-metodu ta' kontraċezzjoni għandhom jiġu evalwati ċirkustanzi individwali f'kull każ, filwaqt li l-pazjenta tiġi involuta fid-diskussjoni, biex jiġi żgurat l-impenn tagħha u li tikkonforma mal-miżuri magħżula. Anke jekk hija għandha amenorreja xorta għandha ssegwi l-pariri kollha dwar kontraċezzjoni effettiva.

<u>Prodotti li fihom l-estroġenu</u>

L-użu fl-istess waqt ma’ prodotti li fihom l-estroġenu, inkluż kontraċettivi tal-ormoni li fihom l-estroġenu, jistgħu possibilment iwasslu għal tnaqqis fl-effikaċja ta’ valproate (ara sezzjoni 4.5). Il-persuni li jordnawh għandhom jimmonitorjaw ir-rispons kliniku (kontoll tal-attakki jew kontroll tal-burdata) meta jibdew jew iwaqqfu prodotti li fihom l-estroġenu.
Min-naħa l-oħra, valproate ma jnaqqasx l-effikaċja ta’ kontraċettivi tal-ormoni.

Reviżjonijiet annwali tat-trattament minn speċjalista
L-ispeċjalista għandu jirrevedi tal-anqas kull sena jekk valproate huwiex l-aktar trattament adattat għall-pazjenta. L-ispeċjalista għandu jiddiskuti l-formola annwali tar-rikonoxximet tar-riskju, fil-bidu u matul kull reviżjoni annwali u jiżgura li l-pazjenta fehmet il-kontenut tagħha.

Ippjanar tat-tqala.
Għall-indikazzjoni tal-epilessija, jekk mara qed tippjana li tinqabad tqila, speċjalista b’esperjenza fl-immaniġġjar tal-epilessija, għandu jevalwa mill-ġdid it-terapija b‵valproate u jikkunsidra l-għażliet ta’ trattament alternattiv. Għandu jsir kull sforz biex issir bidla għal trattament alternattiv xieraq qabel il-konċepiment, u qabel ma l-kontraċezzjoni titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6). Jekk il-bidla mhijiex possibbli, il-mara għandha tirċievi aktar pariri dwar ir-riskji ta’ valproate għat-tarbija mhux imwielda biex tiġi sostnuta d-deċiżjoni infurmata li hija se tagħmel dwar l-ippjanar ta’ familja.

Għall-indikazzjoni disturb bipolari<u> <emigranja> jekk mara tkun qed tippjana biex toħroġ tqila speċjalista fl-immaniġġjar ta’ disturb bipolari<u> <emigranja> għandu jiġi kkonsultat u t-trattament b’valproate għandu jitwaqqaf u jekk ikun hemm bżonn jinbidel ma’ trattament alternattiv xieraq qabel il-konċepiment, u qabel ma titwaqqaf il-kontraċezzjoni.

F’każ ta’ tqala
Jekk mara li tkun qed tuża valproate tinqabad tqila, hija għandha tiġi riferuta immedjatament għand speċjalista biex jevalwa mill-ġdid it-trattament b’valproate u jikkunsidra għażliet alternattivi. Il-pazjenti bi tqala esposta għal valproate u s-sieħba tagħhom għandhom jiġu riferuti għand speċjalista b’esperjenza <fit-teratoloġija> {għandha tiġi adattata skont is-sistema tal-kura tas-saħħa} għal evalwazzjoni u għoti ta’ pariri dwar it-tqala esposta (ara sezzjoni 4.6).

L-ispiżjar għandu jiżgura li
- l-kard tal-pazjent tiġi pprovduta kull darba li jingħata valproate b’riċetta u li l-pazjenti jifhmu l-kontenut tagħha.
- l-pazjenti jingħataw parir biex ma jwaqqfux il-mediċina valproate u jikkuntattjaw speċjalista immedjatament f’każ ta’ tqala ppjanata jew issuspettata.

Materjal edukattiv
Sabiex jgħin lill-professjonisiti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti biex jevitaw espożizzjoni għal valproate matul it-tqala, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ipprovda materjal edukattiv biex jirrinforza t-twissijiet u jipprovdi gwida dwar l-użu ta’ valproate f’nisa f’età li jista’ jkollhom it-tfal u d-dettalji tal-programm ta’ prevenzjoni tat-tqala. Gwida għall-pazjent u kard għall-pazjent għandhom jiġu pprovduti lin-nisa kollha f’età li jista’ jkollhom it-tfal li jkunu qed jużaw valproate.

Il-formola annwali tar-rikonoxximet tar-riskju għandha tintuża fiż-żmien meta jinbeda t-trattament u matul kull reviżjoni annwali tat-trattament b’valproate minn speċjalista.

Użu f’pazjenti rġiel

Studju retrospettiv ta’ osservazzjoni jissuġġerixxi riskju akbar ta’ disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (NDDs, neuro-developmental disorders) fi tfal li jitwieldu lill-irġiel ittrattati b’valproate fit-3 xhur qabel il-konċepiment meta mqabbla ma’ dawk li twieldu lill-irġiel ittrattati b’lamotrigine jew levetiracetam (ara sezzjoni 4.6).

Bħala prekawzjoni, il-persuni li jordnawh għandhom jinfurmaw lill-pazjenti rġiel dwar dan ir-riskju possibbli (ara sezzjoni 4.6) u jiddiskutu l-bżonn li tiġi kkunsidrata kontraċezzjoni effettiva, inkluż għas-sieħba, waqt li jkun qed juża valproate u għal tal-anqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Pazjenti rġiel m’għandhomx jagħtu donazzjoni tal-isperma matul it-trattament u għal tal-anqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pazjenti rġiel trattati b'valproate għandhom jiġu riveduti b'mod regolari mill-persuna li tordnalhom il-mediċina biex jiġi evalwat jekk valproate jkunx għadu l-aktar trattament adattat għall-pazjent. Għall-pazjenti rġiel li jkunu qed jippjanaw li jnisslu tarbija, għandhom jitqiesu u jiġu diskussi alternattivi tat-trattament adattati mal-pazjenti rġiel. F'kull każ għandhom jiġu evalwati ċ-ċirkustanzi individwali. Huwa rrakkomandat li wieħed ifittex parir mingħand speċjalista b'esperjenza fl-immaniġġjar <tal-epilessija> <tad-disturb bipolari <jew> <tal-emigranja> skont kif ikun xieraq.

Huma disponibbli materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti rġiel. Gwida għall-pazjent għandha tiġi pprovduta lill-pazjenti irġiel li jużaw valproate.

[...]

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala u **nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal**

[...]

Teratoġeniċità u effetti fuq l-iżvilupp **minn esponiment in utero**

Riskju minn Esponiment fit-Tqala marbut ma' valproate
Fin-nisa, ~~B~~**k**emm monoterapija b'valproate kif ukoll politerapija b'valproate li tinkludi antiepilettiċi oħra huma assoċjati b'mod frekwenti ma' riżultati mhux normali tat-tqala. *Data* disponibbli turi żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku maġġuri kemm b'mononterapija kif ukoll b'politerapija b'valproate meta mqabbla mal-popolazzjoni li ma tkunx esposta għal valproate.
Valproate ntwera li jgħaddi minn ġol-plaċenta kemm fi speċi ta' annimali kif ukoll fil-bniedem (ara sezzjoni 5.2).
Fl-annimali: effetti teratoġeniċi ntwerew fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek (ara sezzjoni 5.3).

Malformazzjonijiet konġenitali ***minn esponiment in utero***
[...]

Disturbi fl-iżvilupp newroloġiku ***minn esponiment in utero***
[...]

Jekk mara tippjana tqala
[...]

Nisa tqal
[...]

Riskju fit-tarbija li għadha kemm titwieled
[...]

L-irġiel u r-riskju possibbli ta' distrubi fl-iżvilupp newroloġiku fi tfal ta' missirijiet ittrattati b'valproate fit-3 xhur ta' qabel il-konċepiment

Studju ta' osservazzjoni retrospettiv fi 3 pajjiżi Nordiċi jissuġġerixxi żieda fir-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (NDDs, neuro-developmental disorders) fi tfal (mill-età ta' 0 sa 11-il sena) imwielda lill-irġiel trattati b'valproate bħala monoterapija fit-3 xhur ta' qabel il-konċepiment imqabbla ma' dawk imwielda lill-irġiel ittrattati b'lamotrigine jew levetiracetam bħala monoterapija, b'ġabra ta' proporzjon ta' periklu aġġustat (HR, hazard ratio) ta' 1.50 (95% CI: 1.09-2.07). Ir-riskju kumulattiv aġġustat ta' NDDs kien ivarja minn 4.0% sa 5.6% fil-grupp ta' valproate versus bejn 2.3% u 3.2% fil-grupp kumplessiv ta' lamotrigine/levetiracetam. L-istudju ma kienx kbir biżżejjed biex jinvestiga assoċjazzjonijiet ma' sottotipi speċifiċi ta' NDD u limitazzjonijiet tal-istudju kienu jinkludu l-possibiltà ta' tfixkil mill-indikazzjoni u d-differenzi fiż-żmien ta' segwitu bejn il-gruppi ta' esponiment. Il-medja ta' żmien ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' valproate kien ivarja bejn 5.0 u 9.2 snin meta mqabbel ma' 4.8 u 6.6 snin għal tfal fil-grupp ta' lamotrigine/levetiracetam. Globalment żieda fir-riskju ta' NDDs fi tfal ta' missirijiet ittrattati

b'valproate fit-3 xhur qabel il-konċepiment huwa possibbli madankollu ir-rwol ta' valproate bħala l-kawża tagħhom mhuwiex ikkonfermat. Barra dan, l-istudju ma evalwax ir-riskju ta' NDDs lil tfal li twieldu lill-irġiel li waqqfu valproate għal aktar minn 3 xhur qabel il-konċepiment (jiġifieri, ħallew li ssir spermatoġenesi ġdida mingħajr l-epsoniment għal valproate).

Bħala prekawzjoni, persuni li jordnawh għandhom jinfurmaw pazjenti rġiel dwar dan ir-riskju possibbli u jiddiskutu l-bżonn li titqies kontraċezzjoni effettiva, inkluż għas-sieħba, waqt li jkun qed jintuża valproate u għal tal-anqas 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu donazzjoni tal-isperma matul it-trattament u għal tal-anqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Pazjenti rġiel trattati b'valproate għandhom jiġu riveduti b'mod regolari mill-persuna li tkun ordnat il-mediċina biex jiġi evalwat jekk valproate huwiex l-aktar trattament adattat għall-pazjent. Għal pazjenti rġiel li qed jippjanaw li jnisslu tarbija, għandhom jiġu meqjusa u diskussi trattamenti alternattivi mal-pazjenti rġiel. F'kull każ għandhom jiġu evalwati ċ-ċirkustanzi individwali. Huwa rrakkomandat li wieħed ifittex parir mingħand speċjalista b'esperjenza fl-immaniġġjar <tal-epilessija> <tad-disturb bipolari <jew> <tal-emigranja> skont kif ikun xieraq.

Treddigħ
[...]

Fertilità
[...]

Fuljett ta' Tagħrif

[...]

2. X'għandek tkun taf qabel ma <tieħu> <tuża> X

[...]

Tqala, treddigħ u fertilità

Pariri importanti għan-nisa
Disturb bipolari<u> <emigranja>
- Għal disturb bipolari<u> <emigranja>, inti m'għandekx tuża <Isem ivvintat> jekk inti tqila.

Għal disturb bipolari<u> <emigranja>, jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, inti m'għandekx tieħu <Isem ivvintat>, ħlief jekk tkun qed tuża metodu effettiv ta' kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) matul it-trattament kollu tiegħek b'<Isem ivvintat>. Tiqafx tieħu <Isem ivvintat> jew il-kontraċezzjoni tiegħek, sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jagħtik aktar pariri.

Epilessija
- Għall-epilessija, inti m'għandekx tuża <Isem ivvintat> jekk inti tqila, ħlief jekk ma jaħdem xejn aktar fuqek.
- Għall-epilessija, jekk inti mara li jista' jkollok tarbija, inti m'għandekx tieħu <Isem ivvintat> ħlief jekk inti tuża metodu effettiv ta' kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) matul it-trattament kollu b'<Isem ivvintat>. Tiqafx tieħu <Isem ivvintat> jew il-kontraċezzjoni tiegħek, sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jagħtik aktar pariri.

Ir-riski ta' valproate meta jittieħed matul it-tqala (irrispettivament mill-marda li għaliha qed jintuża valproate)
- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk qed tippjana li jkollok tarbija jew jekk inti tqila.
- Valproate iġorr riskju jekk jittieħed waqt it-tqala. Iktar ma tkun għolja d-doża, iktar ikun hemm riskji iżda d-dożi kollha jġorru riskju, inkluż meta valproate jintuża flimkien ma' mediċini oħra biex jitratta l-epilessija.
- Huwa jista' jikkawża difetti serji fit-twelid u jista' jaffettwa l-iżvilupp fiżiku u mentali tat-tifel/tifla wara t-twelid meta jibdew jikbru.

- L-aktar difetti tat-twelid irrappurtati b'mod frekwenti jinkludu spina bifida (fejn l-għadam tas-sinsla tad-dahar ma jiżviluppax sew); malformazzjonijiet fil-wiċċ u fil-kranju; malformazzjonijiet fil-qalb, fil-kliewi, fl-apparat tal-awrina, u fl-organi sesswali; difetti fid-dirgħajn u r-riġlejn u ħafna malformazzjonijiet assoċjati li jaffettwaw diversi organi u partijiet tal-ġisem. Difetti fit-twelid jistgħu jirriżultaw f'diżabilitajiet li jistgħu jkunu severi.
- Ġew irrappurtati problemi fis-smigħ jew truxija fi tfal esposti għal valproate matul it-tqala.
- Ġew irrappurtati malformazzjonijiet fl-għajnejn fi tfal esposti għal valproate matul it-tqala flimkien ma' malformazzjonijiet konġenitali oħra. Dawn il-malformazzjonijiet fl-għajnejn jistgħu jaffettwaw il-vista.
- Jekk inti tieħu valproate matul it-tqala inti għandek riskju akbar min-nisa oħra li jkollok tarbija b'difetti tat-twelid li jkunu jeħtieġu trattament mediku. Minħabba li valproate ilu jintuża għal snin twal nafu li f'nisa li jieħdu valproate madwar 11-il tarbija minn kull 100 se jkollhom difetti tat-twelid. Dan għandu jitqabbel ma' 2-3 itrabi minn kull 100 imwielda lil nisa li m'għandhomx l-epilessija
- Huwa stmat li sa 30-40% tat-tfal tal-età qabel jidħlu l-iskola li ommijiethom ħadu valproate matul it-tqala jista' jkollhom problemi fl-iżvilupp tal-ewwel snin tat-tfulija. Tfal affettwati jistgħu jdumu aktar biex jimxu u jitkellmu, ikunu intelletwalment anqas kapaċi minn tfal oħra, u jkollhom diffikultà bil-lingwa u l-memorja.
- Disturbi tal-Ispektrum tal-Awtiżmu jiġu dijanjostikati aktar spiss fi tfal esposti għal valproate matul it-tqala u hemm xi evidenza li tfal li jkunu esposti għal valproate matul it-tqala jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw Disturb ta' Nuqqas ta' Attenzjoni u Attività Eċċessiva (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder).
- Qabel ma jordnalek din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jkun spjegalek x'jista' jiġri lit-tarbija tiegħek jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu valproate. Jekk aktar tard inti tiddeċiedi li jkollok tarbija twaqqafx il-mediċina jew il-metodu ta' kontraċezzjoni tiegħek sakemm tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- Xi pilloli li jikkontrollaw it-tqala (pilloli li jikkontrollaw it-tqala li fihom l-estroġenu) jistgħu jbaxxu l-livelli ta' valproate fid-demm tiegħek. Aċċerta ruħek li titkellem mat-tabib tiegħek dwar l-aktar metodu ta' kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) li huwa adattat għalik.
- Jekk inti ġenitur jew persuna li tieħu ħsieb tifla trattata b'valproate, inti għandek tikkuntattja lit-tabib ladarba t-tifla li tuża valproate jkollha l-ewwel menstrwazzjoni.
- Staqsi lit-tabib tiegħek dwar it-teħid ta' folic acid meta tkun qed tipprova għal tarbija. Il-folic acid jista' jbaxxi r-riskju ġenerali ta' spina bifida u korriment bikri li jeżisti fit-tqaliet kollha. Madankollu x'aktarx ma jnaqqasx ir-riskju ta' difetti tat-twelid assoċjati mal-użu ta' valproate

Jekk jogħġbok agħżel is-sitwazzjonijiet li japplikaw għalik mis-sitwazzjonijiet deskritti taħt:

- o **JIENA QED NIBDA TRATTAMENT B'<ISEM IVVINTAT>**
- o **JIENA QED NIEĦU<ISEM IVVINTAT> U M'INIEX QED NIPPJANA LI JKOLLI TARBIJA**
- o **JIENA QED NIEĦU <ISEM IVVINTAT> U QED NIPPJANA LI JKOLLI TARBIJA**
- o **JIENA TQILA U QED NIEĦU <ISEM IVVINTAT>**

JIENA QED NIBDA TRATTAMENT B'<isem ivvintat>

Jekk din hija l-ewwel darba li ġejt ordnata <Isem ivvintat> it-tabib tiegħek se jkun spjegalek ir-riskji lil tarbija li għada ma twelditx jekk tinqabad tqila. Ladarba jista' jkollok tarbija, trid tkun ċerta li tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni mingħajr interruzzjoni matul it-trattament kollu b'<Isem ivvintat>. Kellem lit-tabib tiegħek jew il-klinika għall-ippjanar tal-familja jekk għandek bżonn parir dwar il-kontraċezzjoni.

Messaġġi importanti:

- It-tqala trid tiġi eskluża qabel ma jinbeda t-trattament b'<Isem ivvintat> permezz ta' riżultat ta' test tat-tqala, ikkonfermat mit-tabib tiegħek.
- Trid tuża metodu effettiv ta' kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) matul it-trattament kollu b'<Isem ivvintat>.
- Trid tiddiskuti l-metodi xierqa ta' kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jagħtik informazzjoni dwar il-prevenzjoni tat-tqala, u jista' jirriferik għand speċjalista għal parir dwar il-kontroll tat-tqala.

- Irid ikollok appuntamenti regolari (mill-inqas darba f'sena) ma' speċjalista li għandu esperjenza fl-immanġjar ta' disturb bipolari jew epilessija <jew> <emigranja>. Waqt din il-viżta t-tabib tiegħek se jassigura li inti konxja sew u li fhimt ir-riskji kollha u l-avviżi fir-rigward tal-użu ta' valproate waqt it-tqala.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk trid li jkollok tarbija.
- Għid lit-tabib minnufih jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

JIENA QED NIEĦU<isem ivvintat> U M'INIEX QED NIPPJANA LI JKOLLI TARBIJA
Jekk qed tkompli it-trattament b'<Isem ivvintat> iżda m'intix tippjana li jkollok tarbija kun ċerta li qegħda tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni mingħajr interruzzjoni matul it-trattament kollu b'<Isem ivvintat>. Kellem lit-tabib tiegħek jew il-klinika għall-ippjanar tal-familja jekk għandek bżonn parir dwar il-kontraċezzjoni.

Messaġġi importanti
- Trid tuża metodu effettiv ta' kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) matul it-trattament kollu b'<Isem ivvintat>.
- Trid tiddiskuti l-kontraċezzjoni (kontroll tat-tqala) mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jagħtik informazzjoni dwar il-prevenzjoni tat-tqala, u jista' jirriferik għand speċjalista għal parir dwar il-kontroll tat-tqala.
- Irid ikollok appuntamenti regolari (mill-inqas darba f'sena) ma' speċjalista li għandu esperjenza fl-immanġjar ta' disturb bipolari jew epilessija <jew> <emigranja>. Waqt din il-viżta t-tabib tiegħek se jassigura li inti konxja sew u li fhimt ir-riskji kollha u l-avviżi fir-rigward tal-użu ta' valproate waqt it-tqala.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk trid li jkollok tarbija.
- Għid lit-tabib minnufih jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

JIEN QED NIEĦU <isem ivvintat> U QED NIPPJANA LI JKOLLI TARBIJA
Jekk qegħda tippjana li jkollok tarbija, l-ewwel ibbukkja appuntament mat-tabib tiegħek.

Tiqafx milli tieħu <isem ivvintat> jew il-kontraċezzjoni tiegħek, sakemm ma tkunx iddiskutejt din il-ħaġa mat-tabib tiegħek. It-tabib se jagħtik parir dwar x'għandek tagħmel.

Trabi mwielda lil ommijiet li kienu qed jieħdu valproate huma f'riskju serju li jkollhom difetti fit-twelid u problemi bl-iżvilupp li jistgħu jikkawżaw indeboliment serju. It-tabib tiegħek se jirriferik għand speċjalista li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' disturb bipolari <emigranja> jew epilessija, sabiex minn kmieni jiġu evalwati għażliet alternattivi ta' trattament. L-ispeċjalista tiegħek jista' jieħu ħafna azzjonijiet sabiex it-tqala tiegħek timxi 'l quddiem mingħajr ebda problemi u jitnaqsu kemm jista' jkun ir-riskji għalik u għat-tarbija tiegħek li għada trid titwieled.

L-ispeċjalista tiegħek jista' jiddeċiedi li jbiddel id-doża ta' <isem ivvintat> jew jaqilbek għal mediċina oħra jew iwaqqaf it-trattament bi <isem ivvintat>, ħafna qabel ma ssir tqila – dan biex jiġi assigurat li l-marda tiegħek hija stabbli.

Saqsi lit-tabib tiegħek dwar it-teħid ta' folic acid waqt li qegħda tippjana li jkollok tarbija. Folic acid jista' jnaqqas ir-riskju inġenerali ta' spina bifida u ta' korriment kmieni fit-tqala li jeżistu f'kull tqala. Madankollu, wisq probabbli mhuwiex se jnaqqas ir-riskju ta' difetti tat-twelid assoċjati mal-użu ta' valproate.

Messaġġi importanti:
- Tiqafx milli tieħu <Isem ivvintat> sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

- Tiqafx milli tuża metodi ta' prevenzjoni tat-tqala (kontraċezzjoni) qabel ma tkun tkellimt mat-tabib tiegħek u tkunu ħdimtu flimkien pjan li jassigura li l-kondizzjoni tiegħek hija kkontrollata u r-riskji għat-tarbija tiegħek huma mnaqqsa.
- L-ewwel ibbukkja appuntament mat-tabib tiegħek. Waqt din il-viżta t-tabib tiegħek se jassigura li inti konxja sew u li fhimt ir-riskji kollha u l-avviżi fir-rigward tal-użu ta' valproate waqt it-tqala.
- It-tabib tiegħek se jipprova jaqilbek għal mediċina oħra, jew iwaqqaf it-trattament b' <Isem ivvintat> ħafna qabel ma ssir tqila.
- Ibbukkja appuntament urġenti mat-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

JIENA TQILA U QED NUŻA <ISEM IVVINTAT>

Tiqafx milli tieħu <Isem ivvintat>, sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek għax il-kondizzjoni tiegħek tista' tmur għall-agħar. Ibbukkja appuntament urġenti mat-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila. It-tabib tiegħek se jagħtik parir x'għandek tagħmel.

Trabi mwielda lil ommijiet li kienu qed jieħdu valproate huma f'riskju serju li jkollhom difetti fit-twelid u problemi bl-iżvilupp li jistgħu jikkawżaw indeboliment serju.

Se tiġi rriferuta għand speċjalista li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' disturb bipolari jew epilessija, sabiex jiġu evalwati għażliet alternattivi ta' trattament.

Fiċ-ċirkostanza eċċezzjonali li <isem ivvintat> huwa l-uniku għażla ta' trattament disponibbli waqt it-tqala, int se tiġi mħarsa mill-viċin ħafna kemm għall-immaniġġjar tal-kondizzjoni li għandek u kemm biex tiġi ċċekkjata kif qeda tiżviluppa t-tarbija tiegħek li għada ma twelditx. Inti u s-sieħeb tiegħek tistgħu tirċievu għajnuna u sostenn fir-rigward ta' tqala esposta għal valproate.

Saqsi lit-tabib tiegħek dwar it-teħid ta' folic acid. Folic acid jista' jnaqqas ir-riskju inġenerali ta' spina bifida u ta' korriment kmieni fit-tqala li jeżistu f'kull tqala. Madankollu, wisq probabbli mhuwiex se jnaqqas ir-riskju ta' difetti tat-twelid assoċjati mal-użu ta' valproate.

Messaġġi importanti:

- Ibbukkja appuntament urġenti mat-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Tiqafx milli tieħu <Isem ivvintat> sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.
- Assigura ruħek li tiġi rriferuta għand speċjalista li għandu esperjenza fit-trattament tal-epilessija jew tad-disturb bipolari <jew> tal-emigranja biex tiġi evalwata l-ħtieġa ta' għażliet alternattivi ta' trattament.
- Trid tirċievi gwida tajba dwar ir-riskji ta' <Isem ivvintat> waqt it-tqala, li tinkludi t-teratoġeniċità (difetti fit-twelid) u d-disturbi fl-iżvilupp fiżiku u mentali tat-tfal.
- Assigura ruħek li tiġi rriferuta għand speċjalista għal monitoraġġ ta' qabel il-ħlas sabiex jiġu identifikati ċirkostanzi possibbli ta' malformazzjonijiet.

[Din is-sentenza hawn taħt għandha tiġi adatta għall-ħtiġijiet Nazzjonali]
Kun ċerta li taqra l-gwida għall-pazjent li se tirċievi mingħand it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-Formola Annwali dwar l-Għarfien tar-Riskju u se jsaqsik biex tiffirmaha u żżommha. Se tirċievi wkoll Kard tal-Pazjent mingħand l-ispiżjar tiegħek biex tfakkrek dwar ir-riskji ta' valproate fit-tqala.

<Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-<tabib> <jew> tal- <ispiżjar> tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.>

<u>Avviż importanti għall-pazjenti maskili</u>

Riskji potenzjali fir-rigward tat-teħid ta' valproate fit-3 xhur qabel il-konċepiment ta' tarbija

Studju jissuġġerixxi l-possibbiltà ta' riskju ta' disturbi fl-iżvilupp mentali u ta' moviment (problemi bl-iżvilupp kmieni fit-tfulija) fit-tfal imwielda lil missirijiet ittrattati b'valproate fit-3 xhur ta' qabel il-konċepiment. F'dan l-istudju, madwar 5 itfal minn 100 kellhom dawn it-tipi ta' disturbi meta mwielda lil missirijiet ittrattati b'valproate meta mqabbel ma' madwar 3 itfal minn 100 mwielda lil missirijiet ittrattati b'lamotrigine or levetiracetam (mediċini oħra li jistgħu jintużaw għat-trattament tal-marda tiegħek). Ir-riskju għal tfal imwielda lil missirijiet li waqqfu t-trattament b'valproate 3 xhur (iż-żmien meħtieġ biex tifforma sperma ġdida) jew iżjed qabel il-konċepiment mhuwiex magħruf. L-istudju għandu l-limitazzjonijiet u għalhekk mhuwiex ċar jekk iż-żieda fir-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp mentali u ta' movement issuġġerit minn dan l-istudju hijiex ikkawżata minn valproate. L-istudju ma kienx kbir biżżejjed biex juri liema tip partikulari ta' disturb mentali u ta' moviment it-tfal jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek:

- **Ir-riskju potenzjali fit-tfal imwielda lil missirijiet ittrattati b'valproate**
- **Il-ħtieġa li tiġi kkunsidrata kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-tqala) għalik u għas-sieħba tiegħek waqt it-trattament u għal 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament**
- **Il-ħtieġa li tikkonsulta mat-tabib tiegħek meta tkun qed tippjana biex tikkonċepixxi tarbija u qabel ma twaqqaf il-kontraċezzjoni (kontroll tat-tqala)**
- **Il-possibbiltà ta' trattamenti oħra li jistgħu jintużaw għat-trattament tal-marda tiegħek, skont is-sitwazzjoni individwali tiegħek**

Tagħmilx donazzjoni tal-isperma waqt li qed tieħu valproate u għal 3 xhur wara li waqaft tieħu valproate.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex ikollok tarbija.
Jekk is-sieħba tiegħek issir tqila waqt li kont qed tuża valproate fil-perjodu ta' 3 xhur qabel il-konċepiment u għandek xi mistoqsijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma' tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek, is-sintomi tiegħek jistgħu jmorru għall-agħar.

Għandek tagħmel appuntamenti regolari ma' min qed jordnalek il-mediċina. Waqt din il-viżta t-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-prekawzjonijiet assoċjati mal-użu ta' valproate u l-possibbiltà ta' trattamenti oħra li jistgħu jintużaw għat-trattament tal-marda tiegħek, skont is-sitwazzjoni individwali tiegħek.

Kun ċert li taqra l-gwida għall-pazjent li se tirċievi mingħand it-tabib tiegħek. Se tirċievi wkoll Kard tal-Pazjent mingħand l-ispiżjar tiegħek biex tfakkrek dwar ir-riskji potenzjali ta' valproate.

3. Kif għandek tieħu <isem ivvintat>

[...]

Tfal bniet u nisa li jista' jkollhom it-tfal

It-trattament b'<Isem ivvintat> għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib speċjalizzat fit-trattament tal-<epilessija> <jew> tad-<disturb bipolari> <jew tal-<emigranja>.

Pazjenti maskili

Huwa rrakkomandat li <Isem ivvintat> jinbeda u jiġi ssorveljat minn speċjalista li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-epilessija <jew> tad-disturb bipolari <jew> tal-emigranja – ara sezzjoni 2 Avviż importanti għal pazjenti maskili

Anness III

Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom valproate u sustanzi tal-istess klassi

Id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) irid(u) (j)itemm(u) l-kundizzjoni(jiet) li ġejja(in) fil-perjodu ta' żmien stipulat:

L-MAHs ta' prodotti mediċinali b'sustanzi simili għal valproate iridu jagħmlu studju ġdid dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni mingħajr intervent sabiex jipprovdu r-riżultati tal-analiżijiet addizzjonali mitluba fil-qafas tal-evalwazzjoni tar-riżultati tal-istudju EUPAS34201, sabiex tiġi investigata iżjed l-assoċjazzjoni bejn l-espożizzjoni paterna għal valproate u r-riskju ta' anomalitajiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (inkluż l-awtiżmu) fil-wild. Il-protokoll għandu jiġi sottomess lill-PRAC skont l-Artiklu 107n (1) tad-Direttiva 2001/83/EC: Ir-rapport finali tal-istudju jrid jiġi sottomess lill-PRAC:	Fi żmien **6 xhur** mill-pożizzjoni tas-CMDh / deċiżjoni tal-Kummissjoni. Fi żmien **sena** mill-approvazzjoni tal-protokoll tal-istudju.
L-MAHs ta' prodotti mediċinali b'sustanzi simili għal valproate iridu jiżviluppaw u jissottomettu materjal edukattiv skont kif maqbul dwar il-kwistjonijiet essenzjali. Dan il-materjal għandu jassigura li min qed jordna l-mediċina huwa infurmat u l-pazjenti jifhmu r-riskju potenzjali assoċjat ma' espożizzjoni paterna għal valproate. Dan għandu jiġi sottomess lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti:	Fi żmien **3 xhur** mill-pożizzjoni tas-CMDh / Deċiżjoni tal-Kummissjoni.
L-MAHs kollha għandhom jaġġornaw l-RMP tagħhom u jissottomettuh lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti rilevanti permezz ta' proċedura xierqa. L-RMP għandu jikkunsidra: - Id-disturbi fl-iżvilupp newroloġiku fit-tfal imwielda lil missirijiet ittrattati b'valproate qabel il-konċepiment bħala riskju potenzjali importanti - Li l-PASS patern ta' kategorija 1 ikun komplut - L-istudju ġdid ta' kategorija 1 sabiex tiġi investigate iżjed l-assoċjazzjoni bejn espożizzjoni paterna għal valproate u r-riskju ta' anomalitajiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (inkluż l-awtiżmu) fil-wild. - Il-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji fir-rigward tal-użu ta' valproate f'pazjenti maskili: o Gwida għall-pazjent għal pazjenti maskili o Aġġornament tal-verżjoni essenzjali tal-gwida għall-HCP	Fi żmien **3 xhur** mill-pożizzjoni tas-CMDh / Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

○ Aġġornament tal-verżjoni essenzjali tal-kard tal-pazjent	

Anness IV

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 Jannar 2024
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11 ta' Marzu 2024
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	09 ta' Mejju 2024