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 kien ikkunsidrat ir-rapport ta' valutazzjoni tal-PRAC għar-rapport finali tal-PASS impost (stħarriġ fost il-professjonisti tal-kura tas-saħħa [HCPs, *health care professionals*] u l-pazjenti) li investiga l-effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju (RMM, *risk minimisation measures*) implimentati wara r-*referral* skont l-Artikolu 31 komplut fl-2018 għall-prodott(i) mediċinali li fih/fihom valproate u sustanzi attivi relatati, il-konklużjonijiet tal-PRAC huma kif ġej.

Is-suċċess globali għall-effettività tal-RMMs kemm ta' rutina kif ukoll addizzjonali, inkluż implimetazzjoni tal-PPP, ġie evalwat bl-użu ta' tliet dimensjonijiet: għarfien, konoxxenza u komportament. Għalkemm ir-rati ta' rispons tal-HCPs kif ukoll tal-pazjenti kienu baxxi ħafna, u r-rati ta' suċċess definiti minn qabel għal kwalunkwe mit-tliet dimensjonijiet ma ntlaħqux (la għall-HCPs u lanqas għall-pazjenti), il-PRAC ikkonkluda li minn dawn ir-riżultati xorta setgħu jiġu identifikati oqsma ta' suċċess u ta' inqas suċċess u li kienet osservata varjazzjoni fil-livell ta' għarfien, konoxxenza u l-komportament irrappurtat mill-persuna nnifisha wara l-implimentazzjoni tal-PPP u l-RMM addizzjonali. Fuq kollox, il-konoxxenza fir-rigward tal-kontraindikazzjoni matul it-tqala u f'WCBP *(women of child bearing potential*) għall-indikazzjonijiet differenti ta' valproate ma kinitx suffiċjenti. Ukoll, għal xi wħud mill-kondizzjonijiet fejn il-prodott mediċinali jista' jiġi ordnat b'riċetta, minkejja konoxxenza suffiċjenti, il-PRAC innota numru notevoli ta' tobba li rrappurtaw li huma kieku jordnaw valproate mhux f'konformità mal-PPP, eż. lil tfal bniet u nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal (WCBP, *women of child bearing potential*) anke jekk ikunu disponibbli għażliet oħra ta' trattament, jew lil xi WCBP li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva. Barra minn hekk, it-tobba rrappurtaw li huma mhux dejjem jittestjaw għat-tqala (jiġifieri qabel il-bidu tat-trattament u jirripetuh, skont il-bżonn, matul it-trattament) u l-materjali edukattivi (EM, *educational materials*) mhux dejjem laħqu l-udjenza mixtieqa jew ma ġewx użati dejjem (jiġifieri l-ARAF); il-gwida għall-pazjent, deskritt bħala komprensiv ħafna iżda li fih ħafna kliem tqil u li huwa diffiċli biex taqrah. Il-pazjenti rrappurtaw ukoll li jippreferu jaqraw il-kard tal-pazjent.

Ir-riżultati interim disponibbli tal-istudju dwar l-użu tal-mediċini (DUS, *drug utilisation study*) tal-konsorzju tal-MAH u r-riżultati finali tal-istudju EUPAS31001, li juru li t-tqaliet qed ikomplu jseħħu f'WCBP li jużaw prodotti mediċinali li fihom valproate u sustanzi attivi relatati miegħu, minkejja l-implimentazzjoni tal-miżuri (ġodda) tal-minimizzazzjoni tar-riskju (RMMs, *risk minimisation measures*) miftiehma fil-qafas tar-*referral* skont l-Artikolu 31 tal-2018, tqiesu wkoll. Barra dan, il-PRAC ikkunsidra l-fehmiet u s-suġġerimenti tar-rappreżentanti tal-organizzazzjonijiet tal-HCPs, tas-soċjetajiet li jippromwovu r-riċerka u t-tagħlim u r-rappreżentanti tal-pazjent u ta' dawk li jieħdu ħsiebu li attendew għal-laqgħa (virtwali) mal-partijiet interessati li saret fi Frar 2023.

Il-PRAC ikkonkluda li l-gwidi għall-pazjent u għall-HCP miftehma fi ħdan ir-*referral* tal-2018 għandhom jiġu riveduti, biex tiżdied iżjed il-konoxxenza dwar ir-riskji ta' valproate, it-teratoġeniċità u d-disturbi fl-iżvilupp newroloġiku, u l-aderenza mal-kondizzjonijiet ta' kif jiġi ordnat u l-PPP.

Barra minn hekk, meta wieħed iqis speċifikament in-nuqqas ta' konoxxenza fost il-psikjatri, kif ġie osservat fl-istħarriġ tal-HCPs, u l-konfużjoni fost it-tobba tal-familja (GPs -*general practitioners*) fir-rigward tal-kontraindikazzjoni għall-użu fit-tqala, kif osservat f'artikli ppubblikati, għandha tiżdied preżentazzjoni f'kaxxa tal-kontraindikazzjoni fil-bidu tas-sezzjoni 4.6 tal-SmPC, bl-użu ta' *bullet points,* biex jenfasizzaw il-kontraindikazzjoni differenti għal kull indikazzjoni.

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 għandha tiġi varjata/ 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 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test ġdid **sottolinjati u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 4.6

Tqala

Trattament tal-epilessija • **Valproate huwa kontraindikat matul it-tqala, għajr jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv xieraq ieħor** • **Valproate huwa kontraindikat f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal, għajr jekk il-kondizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala jiġu ssodisfatti (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)** **Trattament ta' disturb bipolari** • **Valproate huwa kontraindikat matul it-tqala** • **Valproate huwa kontraindikat f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, għajr jekk il-kondizzjonijiet tal-programm tal-prevenzjoni tat-tqala jiġu ssodisfatti (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)**

~~Valproate huwa kontraindikat bħala tarattament għal disturb bipolari matul it-tqala. Valproate huwa kontraindikat bħala trattament għall-epilessija matul it-tqala għajr jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv xieraq ieħor biex jitratta l-epilessija. Valproate huwa kontraindikat biex jintuża f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għajr jekk il-kondizzjonijiet tal-programm tal-prevenzjoni tat-tqala jiġu ssodisfatti (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).~~

Anness III

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

Bidliet li għandhom isiru lill-kondizjonijiet tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom is-sustanza attiva valproate ikkonċernati mir-rapport finali tal-PASS mingħajr intervent impost

Id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandu(hom) jibdel(lu) il-kundizzjoni(jiet) li ġejja(ġejjin) (test ġdid **<u>sottolinjati u b'tipa grassa</u>**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju

- Bħala parti mill-programm ta' prevenzjoni tat-tqala (PPP, *pregnancy prevention programme*) ġew miftiehma l-miżuri edukattivi li ġejjin għal valproate u l-prodotti li fihom sustanzi attivi relatati fi ħdan il-proċedura ta' *referral* skont l-Artikolu 31 li tlesta fl-2018: gwida għall-HCP, gwida għall-pazjent, formola annwali ta' rikonoxximent tar-riskju (ARAF, *annual risk acknowledgement form*), kard tal-pazjent, tfakkir viżwali fuq il-pakkett ta' barra. Huma rrakkomandati l-bidliet li ġejjin lill-miżuri edukattivi:

  <u>Gwida għall-pazjent</u>

  Bi ftehim mal-PRAC, il-"verżjoni tal-qalba" tal-gwida għall-pazjent tiġi riveduta. Il-verżjoni finali riveduta tal-gwida għall-pazjent għandha tiġi implimentata f'kull Stat Membru (MS, *Member State*) tal-UE bi ftehim mal-awtorità nazzjonali kompetenti (NCA, *national competent authority*).

  <u>Gwida għall-HCP</u>

  Bi ftehim mal-PRAC, il-"verżjoni tal-qalba" tal-gwida għall-HCP issir mill-ġdid. Il-verżjoni finali riveduta tal-gwida għall-HCP għandha tiġi implimentata f'kull MS tal-UE bi ftehim mal-NCA.

Il-bidliet li ġejjin fil-punti prinċipali tal-gwida għall-HCP huma rrakkomandati biex jiġu kkoreġuti inkonsistenzi mal-SmPC approvat fil-proċedura ta' riferenza tal-Artikolu 31 li tlestiet fl-2018 (test ġdid **<u>sottolinjati u b'tipa grassa</u>**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~):

Punti prinċipali li għandhom jiġu indirizzati fil-gwida għall-HCP

- Il-gwida għall-HCP għandha tirrifletti l-kondizzjonijiet kollha tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala (PPP, *pregnancy prevention program*) kif spjegat fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC, *summary of product characteristics*).
- Ir-rwol tal-HCPs differenti għall-implimentazzjoni tal-PPP u materjali edukattivi mmirati għall-pazjent għandhom jiġu pprovduti (kif spjegat hawn taħt).
- Informazzjoni dwar malformazzjonijiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp inkluż is-severità ta' dawn ir-riskji għal tfal esposti għal valproate fil-ġuf.
- Valproate **<u>m'għandux jintuża </u>**~~jinbeda~~ fi tfal bniet **<u>għajr jekk trattamenti oħra ma jkunux effettivi jew ittollerati </u>**~~biss jekk ma jkun hemm l-ebda prodott xieraq alternattiv.~~
- Rakkomandazzjonijiet għat-tobba meta valproate jiġi ordnat lil tfal bniet, b'mod partikolari l-bżonn li:
  - jispjegaw ir-riskji tal-malformazzjonijiet konġenitali u disturbi fl-iżvilupp newroloġiku lill-ġenitur/dawk li jieħdu ħsieb lit-tifla (u lit-tfal, skont l-età tagħhom)
  - jispjegaw lill-ġenituri/dawk li jieħdu ħsieb ta' tfal bniet l-importanza li jikkuntattjaw speċjalista ladarba t-tifla li qed tuża valproate jkollha l-ewwel menstrwazzjoni
  - jevalwaw mill-ġdid il-ħtieġa tat-terapija b'valproate tal-anqas darba fis-sena u jikkunsidraw l-għażliet ta' trattament alternattiv fi tfal bniet li jkollhom l-ewwel menstrwazzjoni

- jimpenjaw ruħhom biex jaqilbu lit-tfal bniet fuq trattament alternattiv qabel ma jsiru adulti.

- Valproate jista' jinbeda fil-bniet u nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal biss jekk jiġu ssodisfatti l-kundizzjonijiet tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala (kif spjegat fl-SmPC) għal valproate.
- Il-ħtieġa li wieħed jispjega b'mod ċar lill-pazjenta/persuna li tieħu ħsiebha r-riskji ta' valproate u l-azzjonijiet meħtieġa (skont il-PPP ta' valproate) biex timminimizza dawn ir-riskji lill-WCBP kollha li qed jużaw valproate u jaċċerta ruħu li l-informazzjoni qed tiftiehem tajjeb.
- Il-ħtieġa tal-użu u d-dokumentazzjoni tal-formola annwali tar-rikonoxximent tar-riskju, fil-bidu tat-trattament u matul kull revizjoni annwali tat-trattament b'valproate minn speċjalista.
- Il-ħtieġa li tipprovdi l-għodod edukattivi għall-pazjent lill-kull **<u>tifla u</u>** WCBP li qed tuża valproate.
- Gwida fuq il-metodi ta' kontraċezzjoni (skont ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-kontraċezzjoni fl-SmPC).
- Rakkomandazzjonijiet dwar kif tibdel jew twaqqaf valproate.
- Rakkomandazzjonijiet dwar l-ippjanar tat-tqala.
- Rakkomandazzjonijiet jekk valproate huwa l-uniku trattament xieraq għall-pazjenta li hija (qed tippjana li toħroġ) tqila.
- *{Għandha tiġi miftiehma fuq livell nazzjonali:}*

  <Link għal website apposta, li tindika lill-pazjenti fejn jistgħu jsibu aktar informazzjoni online dwar l-użu ta' valproate f'WCBP.>

Informazzjoni prinċipali li għandha tiġi inkluża għar-rwol ta' HCPs differenti fil-linji gwida għall-HCP

a. Valproate għandu jinbeda minn speċjalista

b. Il-gwida għall-pazjent għandha tiġi pprovduta lill-pazjenti mill-persuna li tordna l-mediċina

c. Il-formola annwali li tirrikonoxxi r-riskju għandha tintuża mill-ispeċjalista fil-bidu tat-trattament b'valproate u matul ir-reviżjonijiet annwali tat-trattament

d. Il-kard tal-pazjent għandha tiġi pprovduta mill-ispiżjara

e. Mhux obbligatorju għall-pajjiżi fejn valproate jista' jitneħħa mill-pakkett fl-ispiżeriji: Evita li tneħħi valproate mill-pakkett u fis-sitwazzjonijiet fejn dan ma jistax jiġi evitat, dejjem ipprovdi kopja ta' fuljett ta' tagħrif, ta' kard tal-pazjent u tal-kaxxa ta' barra jekk din tkun disponibbli.

Id-dettalji addizzjonali dwar ir-rwol tal-HCPs (inkluż l-HCPs rilevanti kollha bħal tobba tal-familja, ġinekologi, tobba tat-tfal, qbiela, spiżjara, etc.) fl-implimentazzjoni tal-PPP u materjali edukattivi għandhom jiġu evalwati fuq livell nazzjonali filwaqt li jiġu kkunsidrati d-differenzi fis-sistemi tal-kura tas-saħħa fl-Istati Membri individwali.

<u>Formola annwali tar-rikonoxximent tar-riskju (ARAF, *annual risk acknowledgement form*)</u>

L-ARAF għandha tintuża u tiġi dokumentata meta jinbeda t-trattament u matul kull reviżjoni annwali tat-trattament minn speċjalista. Il-verżjoni tal-qalba miftiehma mar-*referral* skont l-Artikolu 31 li tlesta fl-2018 għadha valida.

<u>Kard tal-pazjent</u>

Il-kard tal-pazjent hija mwaħħla mal-kartuna ta' barra sabiex iġġiegħel lill-ispiżjar jiftakar fid-diskussjoni ta' bejnu/ha u l-pazjenta meta tkun qed tingħata l-mediċina. Il-verżjoni tal-qalba miftiehma mar-*referral* skont l-Artikolu 31 li tlesta fl-2018 għadha valida.

- Il-MAH(s) għandu jqassam verżjonijiet riveduti tal-gwida għall-HCP, il-gwida riveduta għall-pazjent u l-ARAF mhux irrivedut f'kull MS tal-UE, bi ftehim mal-NCA. Huwa rrakkomandat ukoll li tiġi inkluża ittra b'dawn il-materjali biex tenfasizza r-raġuni għad-distribuzzjoni ta' dawn il-materjali riveduti.
- Biex jippromwovi aċċess u għarfien tal-RMM addizzjonali u l-PPP għal valproate u sustanzi attivi relatati f'kull MS tal-UE, l-MAH(s) għandu jiżgura aċċess faċli għall-verżjonijiet diġitali/elettroniċi tal-EMs fil-lingwa lokali, bi u mingħajr kodiċi QR inkluż fil-materjal tal-pakkett u/jew il-fuljett ta' tagħrif, jiġifieri permezz ta' tfittxija onlajn fuq webpages ta' fiduċja użati mill-pazjenti li jkunu qed ifittxu informazzjoni dwar il-mediċini.

Pjan dwar l-immaniġġjar tar-riskju

Barra dan, l-MAH(s) għandu jissottometti pjan aġġornat dwar l-immaniġġjar tar-riskju (RMP, *risk management plan*) wara t-tlestija ta' din il-proċedura tal-PASS sabiex jiġu indirizzati dawn li ġejjin:

- Studju kwalitattiv għandu jiġi inkluż fl-RMP bħala kategorija 3, sabiex jiġu investigati
    - l-ostakli u r-raġunijiet għalfejn ċerti miżuri parti mill-PPP mhux dejjem jiġu segwiti fil-prattika klinika;
    - il-modi li bihom l-HCPs u l-pazjenti jippreferu jirċievu informazzjoni dwar il-PPP.

Dan l-aġġornament tal-RMP għandu jsir skont dan fi proċedura separata.

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 Settembru 2023
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	30 t'Ottubru 2023
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	28 ta' Diċembru 2023