

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o relatório final do PASS sem intervenção para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa valproato e que é(são) abrangidos pelo relatório final do PASS, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo analisado os resultados do relatório final do Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS), imposto aos Titulares das AIM de medicamentos contendo valproato na União Europeia (UE), no âmbito da consulta ao abrigo do artigo 31.º concluída em 2018, juntamente com dados não clínicos da literatura até à data, com o contributo das partes interessadas externas (incluindo representantes de organizações de doentes e de profissionais de saúde) e dos peritos clínicos que participaram no Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) de neurologia, tal como acordado durante a reunião plenária realizada entre 8-11 de janeiro de 2024, o PRAC concordou que:

Os resultados do estudo coorte, retrospectivo e de base populacional, utilizando bases de dados da Dinamarca (DK), Suécia (SE) e Noruega (NO), realizado para avaliar a exposição paterna ao valproato e o risco de perturbações do neurodesenvolvimento (PND), incluindo Perturbações do Espectro do Autismo (PEA), bem como malformações congénitas (MC) na descendência, sugeriu um risco acrescido de PND, incluindo PEA, mas não se observou nenhuma diferença no risco de MC entre a descendência com exposição paterna ao valproato e a descendência com exposição paterna à lamotrigina ou ao levetiracetam. Evidenciou-se uma tendência para um aumento do risco de PND (incluindo PEA) nos dados da Noruega, Suécia e Dinamarca, embora não significativa nos três países quando tratados individualmente, mas os dados combinados destes três países mostraram um aumento do risco estatisticamente significativo. No entanto, tendo em consideração as limitações do estudo, incluindo a potencial confusão por indicação e as diferenças no tempo de acompanhamento entre os grupos de exposição, juntamente com a informação (limitada) proveniente de outras fontes, e o contributo das partes interessadas externas e dos peritos clínicos, o PRAC considerou o risco como potencial (ou seja, a causalidade não foi estabelecida).

Tendo em conta a gravidade das PND (incluindo PEA) e o seu impacto ao longo da vida das crianças e respetivas famílias, o PRAC também concluiu que os resultados do estudo, incluindo as suas incertezas, devem ser comunicados aos doentes e aos profissionais de saúde, e confirmou que os dados atualmente disponíveis foram suficientes para justificar a aplicação de medidas de precaução, proporcionais ao risco, também à luz do risco mais elevado, e confirmado, para as crianças após exposição *in utero* ao valproato. Os dados obtidos junto dos peritos clínicos e das partes interessadas também apoiaram a conclusão do PRAC sobre o pedido dirigido aos Titulares das AIM no sentido de abordarem a incerteza deste risco potencial, através de (novas) análises adicionais (incluindo análises de subgrupos e estratificação), como parte de uma novo PASS de categoria 1 com metas adequadas.

Tendo em conta o que precede, no que diz respeito aos doentes do sexo masculino, o PRAC recomendou a **atualização da Informação do Medicamento** de medicamentos contendo valproato, de modo a incluir que/ com:

- Recomenda-se que o valproato seja iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia <ou> perturbação bipolar <ou> enxaqueca>. Os especialistas estão geralmente mais bem informados sobre as condições de prescrição e estão em melhor posição para (re)avaliar a necessidade de iniciar ou continuar o tratamento com valproato ou a necessidade de mudar para outro tratamento, no caso de um desejo de ser pai de uma criança.
- A necessidade de uma revisão regular por um especialista, para avaliar se o valproato é (ainda) o tratamento mais adequado e para lembrar ao doente do sexo masculino o risco potencial de PND (incluindo PEA) com o valproato, quando utilizado durante a conceção, e falar sobre se o doente do sexo masculino deseja conceber uma criança. A necessidade e a frequência desta revisão podem ser decididas pelo doente e pelo profissional de saúde, tendo em conta as necessidades do doente e as circunstâncias individuais.

- Informações sobre o risco potencial de PND na descendência concebida por homens que utilizaram valproato durante o período da concepção, incluindo a recomendação para que os prescritores informem os doentes sobre o risco potencial, discutam a necessidade de considerar uma contraceção eficaz nos doentes do sexo masculino que utilizam valproato (e na sua parceira), aconselhem os doentes do sexo masculino a consultar o seu especialista quando planeiam conceber uma criança e antes de interromper a contraceção, e a considerar a possibilidade de alternativas de tratamento no caso de os doentes do sexo masculino, que utilizam valproato, planearem conceber uma criança. Os doentes do sexo masculino devem também ser aconselhados a não doar esperma durante o tratamento com valproato e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento.
- Serão disponibilizados materiais educacionais para os profissionais de saúde e para os doentes. Deve ser fornecido um guia do doente aos doentes do sexo masculino que utilizam valproato.

O PRAC também recomendou as seguintes **medidas adicionais de minimização de risco**:

- Atualizar o guia para os Profissionais de Saúde já existente, com uma secção dedicada aos doentes do sexo masculino, para informar os Profissionais de Saúde sobre o risco potencial de PND (incluindo PEA) após a exposição paterna ao valproato e os conselhos a dar aos doentes do sexo masculino e às suas parceiras. O Comité concorda com uma "versão principal do guia para os Profissionais de Saúde" atualizada em inglês, com uma secção específica sobre a utilização de valproato em doentes do sexo masculino, para complementar a versão atual, focada no programa de prevenção da gravidez para meninas e mulheres com potencial para engravidar.
- Atualizar o cartão do doente tratado com valproato, com informações sobre o risco potencial de PND após exposição paterna ao valproato. Este cartão, anexado à embalagem, assegura a distribuição de informação a todos os doentes sempre que o valproato é dispensado. Para além disso, permite aos farmacêuticos recordar os doentes sobre os riscos associados ao medicamento, sem terem de ser eles próprios a distribuir os materiais.
- Um novo guia dedicado aos doentes do sexo masculino para informar e facilitar a discussão dos riscos. Uma vez que o cartão do doente existente apenas permite incluir informações limitadas, PRAC considerou fundamental que os doentes sejam bem informados sobre o risco potencial para a descendência quando o valproato é utilizado durante a concepção e que sejam aconselhados sobre a forma de minimizar esse risco. O guia do doente deve explicar as evidências disponíveis, as incertezas sobre o risco e as considerações pormenorizadas sobre a utilização de valproato em doentes do sexo masculino. Uma vez que as mensagens-chave a abordar neste material educacional (ME) para doentes do sexo masculino diferem das mensagens-chave abordadas no material para as mulheres, PRAC considerou necessário um guia separado para os doentes do sexo masculino.

O PRAC recomendou a distribuição de uma **Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde** para informar os Profissionais de Saúde sobre o risco potencial de valproato em doentes do sexo masculino, sobre a necessidade de informar os atuais utilizadores de valproato do sexo masculino sobre o risco potencial e sobre a necessidade de considerar uma revisão do tratamento nestes doentes do sexo masculino, bem como as recomendações propostas. e as atualizações da Informação do Medicamento.

Todos os Titulares das AIM devem apresentar um PGR atualizado, no prazo de 3 meses após a conclusão do procedimento EMEA-H-N-PSR-J-0043, de modo a abordar que o PASS paterno foi concluído, e que os resultados deste estudo e todas as medidas de gestão de risco de rotina e adicionais acordadas pelo PRAC no procedimento atual estão refletidos em conformidade. O novo PASS de categoria 1, tal como recomendado acima, deve também ser incluído no documento.

Ações adicionais para os Titulares das AIM:

- Os Titulares das AIM são fortemente encorajados a publicar os resultados deste PASS numa revista científica: a partilha dos resultados do estudo seria útil e relevante para a investigação futura.
- No que diz respeito às análises adicionais, deve ser disponibilizado para revisão e aprovação do PRAC um protocolo de estudo, no prazo de 6 meses após a finalização do procedimento atual. As análises adicionais devem ser efetuadas como parte de um novo PASS de categoria 1, abordando as questões enumeradas no relatório de avaliação do PRAC.

Ações adicionais para as Autoridades Nacionais Competentes (ANC):

Para aumentar a consciencialização na prática clínica, as ANC podem considerar ferramentas adicionais (incluindo revistas relevantes) e iniciativas adaptadas a nível nacional para promover a divulgação de informações sobre o risco potencial de PND em filhos de pais tratados com valproato e o aconselhamento para os profissionais de saúde e os doentes.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas aos resultados do estudo sobre o(s) medicamento(s) contendo valproato e que são abrangidos pelo relatório final do PASS, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) acima referido(s) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas acima descritas.

O CMDh considera que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos medicamentos abrangidos por este relatório final do PASS deve(m) ser alterada(s).

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Recomendam-se as seguintes alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo a substância ativa valproato, nas secções 4.2, 4.4 e 4.6 do RCM e nas secções 2 e 3 do FI (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Resumo das Características do Medicamento

[...]

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

[...]

Crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil

O <Nome de fantasia> tem de ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia <ou> perturbação bipolar ou <enxaqueca>. O valproato não deve ser utilizado em crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil, a não ser que outros tratamentos sejam ineficazes ou não sejam tolerados.

O valproato é prescrito e dispensado de acordo com o Programa de Prevenção da Gravidez com valproato (secção 4.3 e 4.4).

O valproato deve ser prescrito preferencialmente em monoterapia e na dose eficaz mais baixa, se possível numa formulação de libertação prolongada. A dose diária deve ser dividida, pelo menos, em duas doses únicas (ver secção 4.6).

Homens

Recomenda-se que <Nome de fantasia> seja iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia <ou> perturbação bipolar <ou enxaqueca> (ver secção 4.4 e 4.6).

Doentes com insuficiência renal

[...]

Modo de administração

[...]

Programa de Prevenção da Gravidez

O valproato tem um elevado potencial teratogénico e as crianças expostas ao valproato *in utero* têm um elevado risco de malformações congénitas e perturbações do neurodesenvolvimento (ver secção 4.6).

<Nome de fantasia> está contraindicado nas seguintes situações:

Tratamento de epilepsia

- na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado (ver secção 4.3 e 4.6).
- em mulheres em idade fértil, a não ser que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secção 4.3 e 4.6).

Tratamento da perturbação bipolar <e profilaxia das crises de enxaqueca>

- na gravidez (ver secções 4.3 e 4.6).
- em mulheres em idade fértil, a não ser que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secção 4.3 e 4.6).

Condições do Programa de Prevenção da Gravidez:

O prescritor tem de assegurar que:

- as circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, envolvendo a doente na discussão, para garantir o seu compromisso, discutir opções terapêuticas e garantir a compreensão dos riscos e das medidas necessárias para minimizar os riscos.
- o potencial de gravidez é avaliado para todas as doentes do sexo feminino.
- a doente compreendeu e reconheceu os riscos de malformações congénitas e perturbações do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato *in utero*.
- a doente entende a necessidade de se submeter a um teste de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessário.
- a doente é aconselhada em relação à contraceção e é capaz de cumprir com a necessidade de utilizar contraceção eficaz (para mais detalhes, consultar a subsecção de contraceção desta advertência da caixa), sem interrupção durante todo o período de tratamento com valproato.
- a doente compreende a necessidade de uma revisão regular (pelo menos anual) do tratamento por um especialista experiente no tratamento da epilepsia, ou de perturbações bipolares <ou enxaquecas>.
- a doente compreende a necessidade de consultar o seu médico logo que planeie engravidar, para garantir uma discussão atempada e a alteração para opções de tratamentos alternativos antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.
- a doente compreende a necessidade de consultar urgentemente o seu médico em caso de gravidez.
- a doente recebeu o guia do doente.
- a doente reconheceu que compreendeu os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização de valproato (Formulário Anual de Reconhecimento de Risco).

Estas condições dizem também respeito a mulheres que não sejam atualmente sexualmente ativas, a não ser que o prescritor considere que existem razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

Crianças do sexo feminino

- Os prescritores devem assegurar que pais/cuidadores de crianças do sexo feminino compreendem a necessidade de entrar em contacto com o especialista assim que a criança do sexo feminino que está a tomar valproato tenha a primeira menstruação.
- O prescritor deve assegurar que os pais/cuidadores de crianças do sexo feminino que tenham tido a primeira menstruação recebam informações completas sobre os riscos de malformações congénitas e perturbações do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude destes riscos para as crianças expostas ao valproato *in utero*.
- Nas doentes que tiveram a primeira menstruação, o especialista que prescreve o medicamento deve reavaliar anualmente a necessidade da terapêutica com valproato e considerar opções alternativas de tratamento. Se o valproato for o único tratamento adequado, deve ser discutida a necessidade de utilizar contraceptivos eficazes e todas as outras condições do programa de prevenção da gravidez. O especialista deve fazer um esforço para mudar as crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo, antes destas atingirem a idade adulta.

Teste de gravidez

A gravidez tem de ser excluída antes do início do tratamento com valproato. O tratamento com valproato não pode ser iniciado em mulheres em idade fértil sem um resultado negativo no teste de gravidez (teste de gravidez sanguíneo), confirmado por um profissional de saúde, para excluir a utilização não intencional na gravidez.

Contraceção

As mulheres em idade fértil a quem é prescrito valproato devem utilizar contraceção eficaz sem interrupção durante todo o período de tratamento com valproato. Estas doentes têm de receber informações completas sobre a prevenção da gravidez e devem ser referenciadas para aconselhamento de contraceção se não estiverem a utilizar uma contraceção eficaz. Deve ser utilizado pelo menos um método contraceptivo eficaz (preferencialmente independente do utilizador, como um dispositivo intrauterino ou um implante) ou duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira.

As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso, ao escolher o método de contraceção, envolver a doente na discussão, para garantir o seu compromisso e cumprimento das medidas escolhidas. Mesmo que a doente tenha amenorreia, deverá seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

Medicamentos contendo estrogénios:

A utilização concomitante com medicamentos contendo estrogénio, incluindo os contraceptivos hormonais contendo estrogénios, pode potencialmente resultar numa diminuição da eficácia do valproato (ver secção 4.5). Os prescretores devem monitorizar a resposta clínica (controlo das convulsões ou do humor) quando iniciam ou interrompem a utilização de medicamentos contendo estrogénios.

Pelo contrário, o valproato não diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.

Revisão anual do tratamento por um especialista

O especialista deve avaliar, pelo menos anualmente, se o valproato é o tratamento mais adequado para a doente. O especialista deve discutir o formulário anual de reconhecimento de risco, no início e durante cada revisão anual, e garantir que a doente compreendeu o seu conteúdo.

Planeamento da gravidez

Para a indicação de epilepsia, se a mulher estiver a planear engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia tem de reavaliar a terapêutica com valproato e considerar opções de tratamento alternativas. Devem ser feitos todos os esforços para alterar para um tratamento alternativo adequado antes da conceção e antes da interrupção da contraceção (ver secção 4.6). Se a mudança não for possível, a mulher deve receber aconselhamento adicional sobre os riscos do valproato para o feto, de modo a apoiar a sua tomada de decisão informada em relação ao planeamento familiar.

Para a indicação de perturbação bipolar <e> <enxaqueca>, se uma mulher estiver a planear engravidar, deve ser consultado um especialista com experiência no tratamento da perturbação bipolar <e> <enxaqueca> e o tratamento com valproato deve ser interrompido e, se necessário, substituído por uma alternativa terapêutica antes da conceção e antes da interrupção da contraceção.

Em caso de gravidez

Se uma mulher que esteja a utilizar valproato engravidar, deve ser imediatamente encaminhada para um especialista para reavaliar o tratamento com valproato e considerar as opções alternativas. As doentes com uma gravidez exposta ao valproato e os seus parceiros devem ser encaminhados para um especialista com experiência em <teratologia> {a adaptar em função do sistema de saúde} para avaliação e aconselhamento relativamente à gravidez exposta (ver secção 4.6).

O farmacêutico tem de assegurar que:

- o cartão do doente é fornecido em todas as dispensas de valproato e que as doentes compreendem o seu conteúdo.
- as doentes são aconselhadas a não interromperem a medicação com valproato e a contactar imediatamente um especialista em caso de gravidez planeada ou suspeita.

Materiais educacionais

Para ajudar os profissionais de saúde e as doentes a evitar a exposição ao valproato durante a gravidez, o Titular de Autorização de Introdução no Mercado forneceu materiais educacionais para reforçar as advertências e fornecer orientações sobre a utilização de valproato em mulheres em idade fértil e os detalhes do programa de prevenção da gravidez. Deve ser fornecido um guia do doente e um cartão do doente a todas as mulheres em idade fértil que estejam a utilizar o valproato.

O especialista deve utilizar um formulário anual de reconhecimento de risco aquando do início do tratamento e durante cada revisão anual do tratamento com valproato.

Utilização em doentes do sexo masculino

Um estudo observacional retrospectivo sugere um risco acrescido de perturbações do neurodesenvolvimento (PND) em crianças concebidas por homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à conceção, em comparação com as crianças concebidas por homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam (ver secção 4.6).

Como medida de precaução, os prescritores devem informar os doentes do sexo masculino sobre este risco potencial (ver secção 4.6) e discutir a necessidade de considerar uma contraceção eficaz, incluindo para a parceira, enquanto utilizam valproato e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento. Os doentes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento.

Os doentes do sexo masculino tratados com valproato devem ser revistos regularmente pelo seu médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o doente. No caso de doentes do sexo masculino que planeiam conceber um filho, devem ser consideradas e discutidas com eles alternativas de tratamento adequadas. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso. Recomenda-se que se procure o aconselhamento de um especialista com experiência no tratamento da <epilepsia> <perturbação bipolar> <enxaqueca>, conforme apropriado.

Estão disponíveis materiais educacionais para os profissionais de saúde e para os doentes do sexo masculino. Deve ser fornecido um guia do doente aos doentes do sexo masculino que utilizam valproato.

[...]

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez **e mulheres em idade fértil:**

[...]

Teratogenicidade e efeitos no desenvolvimento **decorrentes da exposição in utero**

Risco de exposição durante a gravidez relacionado com o valproato

Nas mulheres, tanto o valproato em monoterapia como em politerapia, incluindo outros antiepiléticos, estão frequentemente associados a resultados anormais na gravidez. Os dados disponíveis revelam um risco acrescido de malformações congénitas graves e de perturbações do neurodesenvolvimento, em ambos os valproatos tanto em monoterapia como em politerapia, comparativamente com a população não exposta ao valproato.

O valproato demonstrou atravessar a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos (ver secção 5.2).

Em animais: foram demonstrados efeitos teratogénicos em ratinhos, ratos e coelhos (ver secção 5.3).

Malformações congénitas decorrentes da exposição in utero

[...]

Perturbações do neurodesenvolvimento decorrentes da exposição in utero

[...]

Se uma mulher planeia engravidar

[...]

Mulheres grávidas

[...]

Risco no recém-nascido

[...]

Homens e risco potencial de perturbações do neurodesenvolvimento em filhos de pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção

Um estudo observacional retrospectivo realizado em 3 países nórdicos sugere um risco acrescido de perturbações do neurodesenvolvimento (PND) em crianças (dos 0 aos 11 anos de idade) concebidas por homens tratados com valproato, em monoterapia, nos 3 meses anteriores à concepção, em comparação com crianças concebidas por homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam, em monoterapia, com uma razão de risco (HR) ajustada agrupada de 1,50 (IC de 95%: 1,09-2,07). O risco cumulativo ajustado de PND variou entre 4,0% e 5,6% no grupo de valproato versus 2,3% e 3,2% no grupo composto de lamotrigina/levetiracetam. O estudo não teve uma dimensão suficientemente grande para investigar associações com subtipos específicos de PND e as limitações do estudo incluíram potenciais confusões por indicação e diferenças no tempo de acompanhamento entre os grupos de exposição. O tempo médio de acompanhamento das crianças no grupo de valproato variou entre 5,0 e 9,2 anos, em comparação com 4,8 e 6,6 anos das crianças no grupo da lamotrigina/levetiracetam. No geral, é possível que exista um risco acrescido de PND nos filhos de pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção, embora a relação causal do valproato não está confirmada. Para além disso, o estudo não avaliou o risco de PND em crianças concebidas por homens que pararam de tomar valproato durante mais de 3 meses antes da concepção (ou seja, permitindo uma nova espermatogénese sem exposição ao valproato).

Como medida de precaução, os prescritores devem informar os doentes do sexo masculino sobre este risco potencial e discutir a necessidade de considerar uma contraceção eficaz, incluindo para a parceira, durante a utilização de valproato e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento.

Os doentes do sexo masculino tratados com valproato devem ser revistos regularmente pelo seu prescriptor para avaliar se o valproato é o tratamento mais adequado para o doente. No caso de doentes do sexo masculino que planeiam conceber uma criança, devem ser consideradas e discutidas com eles alternativas de tratamento adequadas. As circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso. Recomenda-se que seja procurado aconselhamento de um especialista com experiência no tratamento da <epilepsia> <bipolaridade> <enxaqueca>, conforme apropriado.

Amamentação

[...]

Fertilidade

[...]

Folheto Informativo

[...]

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

[...]

Gravidez, amamentação e fertilidade

Conselho importante para a mulher

Perturbação bipolar <e> <enxaqueca>

- Se estiver grávida, não pode utilizar <Nome de fantasia> para a perturbação bipolar <e> <enxaqueca>.
- Se é uma mulher que pode engravidar, não pode tomar <Nome de fantasia> para a perturbação bipolar <e> <enxaqueca>, a não ser que utilize um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o período de tratamento com <Nome de fantasia>. Não pare de tomar <Nome de fantasia> ou a sua contraceção, até ter discutido isto com o seu médico. O seu médico dar-lhe-á mais conselhos.

Epilepsia

- Se está grávida, não pode utilizar <Nome de fantasia> para a epilepsia, a não ser que nenhum outro tratamento resulte.
- Se é uma mulher que pode engravidar, não pode tomar <Nome de fantasia> para a epilepsia, a não ser que utilize um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o período de tratamento com <Nome de fantasia>. Não pare de tomar <Nome de fantasia> ou a sua contraceção, até ter discutido isto com o seu médico. O seu médico dar-lhe-á mais conselhos.

Os riscos de valproato quando tomado durante a gravidez (independentemente da doença para a qual o valproato é utilizado)

- Fale com o seu médico imediatamente se estiver a planear ter um bebé ou se estiver grávida.
- O valproato apresenta um risco se for tomado durante a gravidez. Quanto mais elevada for a dose, maiores são os riscos, mas todas as doses têm um risco, incluindo quando o valproato é usado em combinação com outros medicamentos para tratar a epilepsia.
- Pode causar defeitos congénitos graves e afetar o desenvolvimento físico e mental da criança à medida que esta cresce após o nascimento.
- Os defeitos congénitos mais frequentemente notificados incluem espinha bífida (em que os ossos da coluna vertebral não se desenvolvem adequadamente); malformações faciais e cranianas; malformações do coração, dos rins, do trato urinário e dos órgãos sexuais; defeitos dos membros e malformações múltiplas associadas que afetam vários órgãos e partes do corpo. Defeitos congénitos podem resultar em deficiências que podem ser graves.
- Foram notificados problemas auditivos ou surdez em crianças expostas ao valproato durante a gravidez.
- Foram notificadas malformações oculares em crianças expostas ao valproato durante a gravidez, em associação com outras malformações congénitas. Estas malformações oculares podem afetar a visão.
- Se tomar valproato durante a gravidez, tem um risco mais elevado do que outras mulheres de ter um filho com defeitos congénitos que necessitem de tratamento médico. Como o valproato é utilizado há muitos anos, sabe-se que, nas mulheres que tomam valproato, cerca de 11 bebés em cada 100 terão defeitos congénitos. Isto compara-se com 2-3 bebés em cada 100 nascidos de mulheres que não têm epilepsia.
- Estima-se que até 30-40% das crianças em idade pré-escolar, cujas mães tomaram valproato durante a gravidez, possam vir a ter problemas de desenvolvimento durante a infância. As crianças afetadas podem demorar a andar e a falar, ser intelectualmente menos capazes do que as outras crianças e ter dificuldades com a linguagem e a memória.
- As perturbações do espectro do autismo são mais frequentemente diagnosticadas em crianças expostas ao valproato durante a gravidez e existem algumas evidências de que as crianças expostas ao valproato durante a gravidez correm um risco acrescido de desenvolver Perturbação da Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA).
- Antes de lhe prescrever este medicamento, o seu médico terá explicado o que pode acontecer ao seu bebé se engravidar enquanto estiver a tomar valproato. Se decidir mais tarde que quer ter um bebé, não deve parar de tomar o seu medicamento ou o seu método contraceção até ter discutido isso com o seu médico.
- Algumas pílulas contraceptivas (pílulas contraceptivas contendo estrogénios) podem diminuir os níveis de valproato no sangue. Certifique-se de que fala com o seu médico sobre o método de controlo de natalidade (contraceção) que é mais adequado para si.

- Se é pai/mãe ou cuidador de uma criança do sexo feminino tratada com valproato, deve contactar o médico quando a sua criança, que está a tomar valproato, atingir a menarca.
- Pergunte ao seu médico sobre a toma de ácido fólico quando estiver a tentar engravidar. O ácido fólico pode reduzir o risco geral de espinha bífida e aborto precoce que existe em todas as gravidezes. No entanto, é pouco provável que reduza o risco de defeitos congénitos associados à utilização de valproato.

Por favor, escolha e leia a situação que se aplicam a si de entre as situações descritas abaixo:

- **ESTOU A INICIAR O TRATAMENTO COM <NOME DE FANTASIA>**
- **ESTOU A TOMAR <NOME DE FANTASIA> E NÃO ESTOU A PLANEAR ENGRAVIDAR**
- **ESTOU A TOMAR <NOME DE FANTASIA> E PLANEIO ENGRAVIDAR**
- **ESTOU GRÁVIDA E ESTOU A TOMAR <NOME DE FANTASIA>**

ESTOU A INICIAR O TRATAMENTO COM <NOME DE FANTASIA>

Se é a primeira vez que lhe é prescrito <Nome de fantasia>, o seu médico ter-lhe-á explicado os riscos para o feto no caso de engravidar. Uma vez que pode engravidar, terá de se certificar de que utiliza um método contraceutivo eficaz sem interrupção durante o seu tratamento com <Nome de fantasia>. Fale com o seu médico ou clínica de planeamento familiar se precisar de aconselhamento sobre contraceção.

Mensagens-chave:

- A gravidez tem de ser excluída antes de iniciar o tratamento com <Nome de fantasia> com o resultado de um teste de gravidez, confirmado pelo seu médico.
- Tem de utilizar um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o período de tratamento com <Nome de fantasia>.
- Tem de discutir com o seu médico os métodos adequados de controlo de natalidade (contraceção). O seu médico irá dar-lhe informações sobre a prevenção da gravidez e poderá encaminhá-la para um especialista para aconselhamento sobre controlo de natalidade.
- Tem de ter consultas regulares (pelo menos anuais) com um especialista com experiência no tratamento de perturbação bipolar ou da epilepsia <ou> <enxaqueca>. Durante esta consulta, o seu médico certificar-se de que está bem ciente e compreendeu todos os riscos e conselhos relacionados com a utilização de valproato durante a gravidez.
- Informe o seu médico se planeia engravidar.
- Informe o seu médico imediatamente se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida.

ESTOU A TOMAR <NOME DE FANTASIA> E NÃO ESTOU A PLANEAR ENGRAVIDAR

Se está a continuar o tratamento com <Nome de fantasia> mas não planeia engravidar, certifique-se de que está a utilizar um método de contraceção eficaz sem interrupção durante todo o tratamento com <Nome de fantasia>. Fale com o seu médico ou clínica de planeamento familiar se precisar de aconselhamento sobre contraceção.

Mensagens-chave:

- Tem de utilizar um método de controlo de natalidade eficaz (contraceção) durante todo o tratamento com <Nome de fantasia>.
- Tem de discutir a contraceção (controlo de natalidade) com o seu médico. O seu médico dar-lhe-á informações sobre a prevenção da gravidez e poderá encaminhá-la para um especialista para aconselhamento sobre controlo de natalidade.
- Tem de ter consultas regulares (pelo menos anuais) com um especialista com experiência no tratamento de perturbações bipolares ou de epilepsia <ou> <enxaqueca>. Durante esta consulta, o seu médico irá certificar-se de que está bem ciente e compreendeu todos os riscos e conselhos relacionados com a utilização de valproato durante a gravidez.
- Informe o seu médico se planeia engravidar.
- Informe o seu médico imediatamente se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida.

ESTOU A TOMAR <NOME DE FANTASIA> E PLANEIO ENGRAVIDAR

Se está a planear engravidar, marque primeiro uma consulta com o seu médico.

Não pare de tomar <Nome de fantasia> ou a sua contraceção, até ter discutido este assunto com o seu médico. O seu médico dar-lhe-á mais conselhos.

Os bebés nascidos de mães que tomaram valproato correm um risco grave de defeitos congénitos e problemas de desenvolvimento que podem ser gravemente debilitantes. O seu médico irá encaminhá-la para um especialista com experiência no tratamento da perturbação bipolar <enxaqueca> ou epilepsia, para que possam ser avaliadas opções de tratamento alternativas numa fase inicial. O seu especialista pode colocar em prática várias ações para que a sua gravidez decorra da forma mais tranquila possível e para que os riscos para si e para o seu feto sejam reduzidos ao máximo.

O seu especialista pode decidir alterar a dose de <Nome de fantasia> ou substituir por outro medicamento, ou parar o tratamento com <Nome de fantasia>, muito tempo antes de engravidar – isto é para garantir que a sua doença está estabilizada.

Pergunte ao seu médico sobre a toma de ácido fólico quando estiver a tentar engravidar. O ácido fólico pode reduzir o risco geral de espinha bífida e aborto precoce que existe em todas as gravidezes. No entanto, é pouco provável que reduza o risco de defeitos congénitos associados à utilização de valproato.

Mensagens-chave:

- Não pare de tomar <Nome de fantasia>, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
- Não pare de utilizar os métodos de controlo de natalidade (contraceção) antes de ter falado com o seu médico e de terem trabalhado juntos num plano para garantir que a sua doença está controlada e que os riscos para seu bebé são reduzidos.
- Marque primeiro uma consulta com o seu médico. Durante esta consulta, o seu médico irá certificar-se de que está bem ciente e compreendeu todos os riscos e conselhos relacionados com a utilização de valproato durante a gravidez.
- O seu médico irá tentar mudá-la para outro medicamento, ou interromper o tratamento com <Nome de fantasia> muito tempo antes de engravidar.
- Marque uma consulta urgente com o seu médico se está grávida ou se pensa que pode estar grávida.

ESTOU GRÁVIDA E ESTOU A TOMAR <NOME DE FANTASIA>

Não pare de tomar <Nome de fantasia>, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer, porque pode piorar a sua doença. Marque uma consulta urgente com o seu médico se está grávida ou se pensa que pode estar grávida. O seu médico dar-lhe-á mais conselhos.

Os bebés nascidos de mães que tomaram valproato correm um risco grave de defeitos congénitos e problemas de desenvolvimento que podem ser gravemente debilitantes.

Será encaminhada para um especialista com experiência no tratamento da perturbação bipolar ou da epilepsia, para que possam ser avaliadas opções de tratamento alternativas.

Em circunstâncias excecionais em que <Nome de fantasia> é a única opção de tratamento disponível durante a gravidez, irá ser monitorizada de muito perto, tanto para gerir o seu estado como para verificar o desenvolvimento do feto. Você e o seu parceiro poderão receber aconselhamento e apoio relativamente à gravidez exposta ao valproato.

Pergunte ao seu médico sobre a toma de ácido fólico quando estiver a tentar engravidar. O ácido fólico pode reduzir o risco geral de espinha bífida e aborto precoce que existe em todas as gravidezes. No entanto, é pouco provável que reduza o risco de defeitos congénitos associados à utilização de valproato.

Mensagens-chave:

- Marque uma consulta urgente com o seu médico se está grávida ou pensa que pode estar grávida.
- Não pare de tomar <Nome de fantasia>, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
- Certifique-se de que é encaminhada para um especialista com experiência no tratamento de epilepsia ou perturbação bipolar <ou> <enxaqueca>, para avaliar a necessidade de opções de tratamento alternativas.
- Tem de receber aconselhamento sobre os riscos de <Nome de fantasia> durante a gravidez, incluindo teratogenicidade (defeitos congénitos) e perturbações do desenvolvimento físico e mental das crianças.
- Certifique-se de que é encaminhada para um especialista para monitorização pré-natal, a fim de detetar possíveis ocorrências de malformações.

[Esta frase deve ser adaptada aos requisitos nacionais]

Certifique-se de que lê o guia do doente que lhe será entregue pelo seu médico. O seu médico irá discutir o Formulário Anual de Reconhecimento de Risco e irá pedir-lhe para o assinar e guardar. Irá receber também um cartão do doente, pelo seu farmacêutico, para lhe lembrar dos riscos de valproato na gravidez.

<Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu <médico> <ou> <farmacêutico> antes de tomar este medicamento.>

Conselho importante para os doentes do sexo masculino

Riscos potenciais relacionados com a toma de valproato nos 3 meses anteriores à conceção de uma criança

Um estudo sugere um possível risco de perturbações do movimento e do desenvolvimento mental (problemas no desenvolvimento durante a infância) em crianças concebidas por pais tratados com valproato nos 3 meses anteriores à conceção. Neste estudo, cerca de 5 crianças em 100 que nasceram de pais tratados com valproato apresentaram essas perturbações, em comparação com cerca de 3 crianças em 100 que nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam (outros medicamentos que podem ser utilizados para tratar a sua doença). Não é conhecido o risco para as crianças nascidas de pais que pararam o tratamento com valproato 3 meses (o tempo necessário para formar novos espermatozóides) ou mais antes da conceção. O estudo tem limitações e, por conseguinte, não é claro se o aumento do risco de perturbações do movimento e do desenvolvimento mental sugerido por este estudo é causado pelo valproato. O estudo não teve uma dimensão suficientemente grande para demonstrar que tipo específico de perturbação do movimento e do desenvolvimento mental as crianças podem estar em risco de desenvolver.

Como medida de precaução, o seu médico irá discutir consigo:

- O risco potencial em crianças nascidas de pais tratados com valproato**
- A necessidade de considerar uma contraceção eficaz (controlo de natalidade) para si e para a sua parceira, durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento**
- A necessidade de consultar o seu médico quando estiver a planear conceber uma criança e antes de interromper a contraceção (controlo de natalidade)**
- A possibilidade de outros tratamentos, que podem ser utilizados para tratar a sua doença, consoante a sua situação individual**

Não doe esperma enquanto estiver a tomar valproato e durante 3 meses após a interrupção do tratamento com valproato.

Fale com o seu médico se estiver a pensar em ter um bebé.

Se a sua parceira engravidar enquanto você utilizou valproato no período de 3 meses antes da conceção e tiver dúvidas, contacte o seu médico. Não interrompa o tratamento sem falar com o seu médico. Se parar o tratamento, os seus sintomas podem agravar-se.

Deve ter consultas regularmente com o seu médico. Durante esta consulta, o seu médico irá discutir consigo as precauções associadas à utilização de valproato e a possibilidade de outros tratamentos que podem ser utilizados para tratar a sua doença, dependendo da sua situação individual.

Certifique-se de que lê o guia do doente que receberá por parte do seu médico. Receberá também um Cartão do Doente por parte do seu farmacêutico, para o lembrar dos riscos potenciais de valproato.

3. Como tomar <Nome de fantasia>

[...]

Crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil

O tratamento com <Nome de fantasia> tem de ser iniciado e supervisionado por um médico especializado no tratamento de <epilepsia> <ou> <perturbação bipolar> <ou> <enxaqueca>.

Homens

Recomenda-se que <Nome de fantasia> seja iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia <ou> perturbação bipolar <ou enxaqueca> - ver secção 2
Conselho importante para os doentes do sexo masculino.

Anexo III

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado do(s) medicamento(s) contendo valproato e substâncias relacionadas

O(s) Titular(es) da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado deve(m) preencher a(s) seguinte(s) condição(ões) no prazo estabelecido:

<p>Os Titulares das AIM de medicamentos com substâncias relacionadas com o valproato devem realizar um novo Estudo de Segurança Pós-Autorização sem intervenção para disponibilizar os resultados das análises adicionais solicitadas no âmbito da avaliação dos resultados do estudo EUPAS34201, a fim de investigar mais aprofundadamente a associação entre a exposição paterna ao valproato e o risco de anomalias congénitas e perturbações do neurodesenvolvimento (incluindo o autismo) na descendência.</p> <p>Protocolo a apresentar ao PRAC em conformidade com o n.º 1 do artigo 107.º-n da Diretiva 2001/83/CE:</p> <p>O relatório final do estudo deve ser apresentado ao PRAC:</p>	<p>No prazo de 6 meses após a posição do CMDh /decisão da comissão.</p> <p>No prazo de 1 ano após a aprovação do protocolo do estudo.</p>
<p>Os Titulares das AIM de medicamentos com substâncias relacionadas com o valproato devem elaborar e apresentar materiais educacionais de acordo com os elementos principais acordados. Estes materiais devem assegurar que os prescritores são informados e que os doentes compreendem o risco potencial associado à exposição paterna ao valproato.</p> <p>Estes materiais devem ser apresentados às Autoridades Nacionais Competentes:</p>	<p>No prazo de 3 meses após a posição da CMDh /decisão da Comissão.</p>
<p>Todos os Titulares das AIM devem atualizar o seu PGR e submetê-lo às Autoridades Nacionais Competentes relevantes através de um procedimento adequado.</p> <p>O PGR deve abordar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - As perturbações do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de pais tratados com valproato antes da concepção, como um risco potencial importante - Que o PASS paterno de categoria 1 está concluído - O novo estudo de categoria 1, a fim de investigar melhor a associação entre a exposição paterna ao valproato e o risco de anomalias congénitas e perturbações do neurodesenvolvimento (incluindo o autismo) na descendência. - As medidas adicionais de minimização de risco relacionadas com a utilização de valproato em doentes do sexo masculino: <ul style="list-style-type: none"> ○ Guia do doente para os doentes do sexo masculino ○ Versão principal atualizada do guia para os Profissionais de Saúde ○ Versão principal atualizada do cartão do doente 	<p>No prazo de 3 meses após a posição da CMDh /decisão da Comissão.</p>

Anexo IV

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro/2024
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11/03/2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	09/05/2024