

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 para o Estudo de segurança pós-autorização (PASS) não intervencional imposto para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa valproato, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo considerado o relatório de avaliação do PRAC para o Estudo de segurança pós-autorização (PASS) (inquéritos entre profissionais de saúde [PS] e doentes) que investiga a eficácia das medidas de minimização do risco (MMR) implementadas após a arbitragem do Artigo 31 concluída em 2018 para o(s) medicamento(s) contendo valproato e substâncias ativas relacionadas, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes.

O sucesso geral para a eficácia das MMR de rotina e adicional, incluindo a implementação de PPG, foi avaliado utilizando três dimensões: consciencialização, conhecimento e comportamento. Embora a taxa de resposta tanto dos profissionais de saúde como dos doentes tenha sido muito baixa, e as taxas de sucesso predefinidas para qualquer uma das três dimensões selecionadas não tenham sido alcançadas (nem para os profissionais de saúde nem para os doentes), o PRAC concluiu que, ainda assim, poderiam ser identificadas áreas bem-sucedidas e menos bem-sucedidas a partir destes resultados e que foi observada uma variação no nível de consciencialização, conhecimento e comportamento autorreportado após a implementação do PPG e MMR adicional. Mais importante ainda, o conhecimento sobre a contra-indicação durante a gravidez e em MIF para diferentes indicações de valproato não foi suficiente. Em seguida, para algumas das condições de prescrição, apesar de conhecimento suficiente, o PRAC observou um número notável de prescritores que relataram que prescreveriam valproato não alinhado com o PPG, por exemplo, a crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil (MIF) mesmo que estejam disponíveis opções de tratamento alternativas, ou a algumas MIF que não usem contraceção eficaz. Além disso, os prescritores relataram que nem sempre realizariam testes de gravidez (ou seja, antes de iniciar o tratamento e repetidos, conforme necessário, durante o tratamento) e os materiais educacionais (ME) nem sempre atingiram o público-alvo ou nem sempre foram utilizados (ou seja, FARR); o guia do doente, descrito como muito abrangente, mas o texto é pesado e difícil de ler. Os doentes também relataram preferir ler o cartão do doente. Os resultados interinos disponíveis do estudo de utilização de medicamentos consorciados (DUS) do titular da AIM e os resultados finais do estudo EUPAS31001, mostrando que as gravidezes continuam a ocorrer em MIF que utilizam medicamentos contendo valproato e substâncias ativas relacionadas, apesar da implementação das (novas) medidas de minimização do risco (MMR) acordadas no enquadramento da arbitragem do Artigo 31 de 2018, também foram tidos em conta. Além disso, o PRAC considerou as opiniões e sugestões de representantes de organizações de PS, sociedades de conhecimento e representantes de doentes e prestadores de cuidados que participaram na reunião (virtual) das partes interessadas realizada em fevereiro de 2023. O PRAC concluiu que os guias do doente e do PS acordados com o encaminhamento de 2018 devem ser revistos, para melhorar ainda mais o conhecimento sobre os riscos do valproato, teratogenicidade e distúrbios do desenvolvimento neurológico, e a adesão às condições de prescrição e PPG. Além disso, considerando especificamente a deficiência de conhecimento entre psiquiatras, conforme observado no inquérito aos PS, e a confusão entre médicos de família (MF) relativamente à contra-indicação para utilização durante a gravidez, conforme observado na literatura, deve ser adicionada uma apresentação em caixa da contra-indicação, além da secção 4.6 do RCM, utilizando pontos, para enfatizar a diferente contra-indicação por indicação.

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 ao(s) medicamento(s) contendo a substância ativa valproato, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) valproato se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento
(novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)>

- Secção 4.6

Gravidez

Tratamento da epilepsia

- **O valproato está contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista um tratamento alternativo adequado**
- **O valproato está contraindicado em mulheres em idade fértil, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secções 4.3 e 4.4)**

Tratamento da perturbação bipolar

- **O valproato está contraindicado durante a gravidez**
- **O valproato está contraindicado em mulheres em idade fértil, a não ser que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secções 4.3 e 4.4)**

~~O valproato é contraindicado como tratamento da perturbação bipolar durante a gravidez. O valproato é contraindicado como tratamento para a epilepsia durante a gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado para tratar a epilepsia. O valproato é contraindicado para utilização em mulheres em idade fértil, a não ser que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas (ver secções 4.3 e 4.4).~~

Anexo III

Condições relativas à Autorização de Introdução no Mercado

Alterações a efetuar às condições da(s) autorização(ões) de introdução no mercado de medicamento que contêm a substância ativa valproato em causa no relatório do Estudo de segurança pós-autorização (PASS) não intervencional

O(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve alterar as seguintes condições (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Medidas adicionais de minimização do risco

- Como parte do programa de prevenção da gravidez (PPG), foram acordadas as seguintes medidas educacionais para produtos que contenham valproato e substâncias ativas relacionadas, de acordo com o procedimento de arbitragem do Artigo 31, concluído em 2018: Guia do PS, guia do doente, formulário anual de confirmação de risco (FACR), cartão do doente, lembrete visual na embalagem exterior. As seguintes alterações às medidas educacionais são recomendadas:

Guia do doente

Uma “versão principal” revista do guia do doente é acordada pelo PRAC. A versão final do guia do doente revisto deve ser implementada em cada Estado-Membro (EM) da UE, de acordo com a autoridade nacional competente (ANC).

Guia para PS

Uma nova “versão principal” do guia para PS é acordada pelo PRAC. A versão final do guia revisto para PS deve ser implementada em cada EM da UE, de acordo com a ANC.

As seguintes alterações aos elementos-chave do guia para PS são recomendadas para corrigir inconsistências com o RCM aprovado na arbitragem do Artigo 31 concluído em 2018 (novo texto **sublinhado e a negrito**, ~~rasurado de texto eliminado até~~):

Principais elementos a abordar no guia do PS

- O guia do PS deve refletir todas as condições do programa de prevenção da gravidez (PPG), conforme descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM).
- O papel dos diferentes PS para a implementação do PPG e materiais educacionais destinados aos doentes deve ser fornecido (conforme descrito abaixo).
- Informação sobre malformações congénitas e perturbações do desenvolvimento, incluindo a magnitude destes riscos para crianças expostas ao valproato *in utero*.
- O valproato não **deve ser utilizado** ~~iniciado~~ em crianças do sexo feminino, a **não ser que outros tratamentos sejam ineficazes ou não** tolerados, ~~apenas se não existir um tratamento alternativo adequado.~~
- Recomendações para prescritores quando o valproato é receitado a crianças do sexo feminino, em particular a necessidade de:
 - explicar os riscos de malformações congénitas e distúrbios do desenvolvimento neurológico aos pais/prestadores de cuidados (e crianças, dependendo da idade)
 - explicar aos pais/prestadores de cuidados de crianças do sexo feminino a importância de contactar o especialista assim que uma criança do sexo feminino a utilizar valproato tiver a menstruação
 - reavaliar a necessidade de terapêutica com valproato, pelo menos, anualmente e considerar opções de tratamento alternativas em crianças do sexo feminino que tiveram menstruação

- iniciar esforços para mudar as crianças do sexo feminino para tratamento alternativo antes de atingirem a idade adulta.
- O valproato pode ser iniciado em crianças do sexo feminino e mulheres em idade fértil apenas se as condições do programa de prevenção da gravidez com valproato (conforme descrito no RCM) forem cumpridas.
- A necessidade de explicar claramente ao doente/prestadores de cuidados os riscos do valproato e as ações necessárias (em linha com o PPG de valproato) para minimizar estes riscos para todas as MIF que utilizam valproato e para garantir que a informação é bem compreendida.
- A necessidade de utilizar e documentar o formulário anual de confirmação de risco, no início e durante cada revisão anual do tratamento com valproato por um especialista.
- A necessidade de fornecer ferramentas educativas para cada **criança do sexo feminino e** MIF que estão a utilizar valproato.
- Orientação sobre os métodos de contraceção (em linha com as recomendações do RCM sobre contraceção).
- Recomendações sobre a troca ou descontinuação do valproato.
- Recomendações sobre o planeamento da gravidez.
- Recomendações se o valproato for o único tratamento adequado para uma doente que esteja (a planear ficar) grávida.
- *{A acordar a nível nacional:}*
<Um *link* para o website que indica aos doentes onde encontrar informação adicional acerca da utilização do valproato em MIF.>

Informações-chave a incluir para a função de diferentes PS no guia para PS

- a. O valproato deve ser iniciado por um especialista
- b. O guia do doente deve ser fornecido aos doentes pelo prescriptor
- c. O formulário anual de confirmação de risco deve ser utilizado pelo especialista no início do tratamento com valproato e durante as revisões anuais do tratamento
- d. O cartão do doente deve ser fornecido pelos farmacêuticos
- e. Opcional para países onde o valproato pode ser desembalado em farmácias: Evite desembalar o valproato e, nas situações em que tal não possa ser evitado, forneça sempre uma cópia de um folheto informativo, do cartão do doente e da embalagem exterior, se disponível.

Os detalhes adicionais sobre o papel dos PS (incluindo todos os PS relevantes, como MF, ginecologistas, pediatras, parteiras, farmacêuticos, etc.) na implementação do PPG e materiais educacionais devem ser avaliados a nível nacional, tendo em conta as diferenças nos sistemas de saúde em cada estado-membro.

Formulário anual de confirmação de risco (FACR)

O FACR deve ser utilizado e documentado no início e durante cada revisão anual do tratamento por um especialista. A versão principal acordada com a arbitragem do Artigo 31 concluída em 2018 permanece válida.

Cartão do doente

O cartão do doente é anexado à embalagem exterior para ser utilizado como lembrete para a discussão entre o farmacêutico e o doente no momento da dispensa do produto. A versão principal acordada com a arbitragem do Artigo 31 concluída em 2018 permanece válida.

- Os Titulares de AIM devem distribuir versões revistas do guia do PS, o guia do doente revisto e a FACR não revista em cada EM da UE, de acordo com a ANC. Também é recomendado incluir uma carta de apresentação com estes materiais para destacar o motivo para a distribuição de tais materiais revistos.
- Para promover o acesso e a consciencialização do valproato e substâncias ativas relacionadas, MMR e PPG adicionais em cada EM da UE, o(s) Titular da AIM deve garantir um acesso fácil a versões digitais/eletrónicas dos ME no idioma local, com e sem um código QR incluído no material de embalagem e/ou no folheto informativo, ou seja, através de pesquisa online em páginas Web de confiança utilizadas por doentes que procuram informações sobre medicamentos.

Plano de gestão de riscos

Além disso, os Titulares de AIM devem de submeter um plano de gestão de risco (PGR) atualizado após a finalização deste procedimento PASS para abordar o seguinte:

- Deve ser incluído um estudo qualitativo no PGR como categoria 3, para investigar
 - barreiras e motivos pelos quais determinadas medidas que fazem parte da PPG nem sempre são seguidas na prática clínica;
 - a forma preferida de receber informação relativa ao PPG por parte dos profissionais de saúde e doentes.

Esta atualização do PGR deve ser feita em conformidade num procedimento separado.

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 Setembro de 2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	30/10/2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28/12/2023