

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe final PASS impuesto de forma no intervencionista para los medicamentos que contienen la sustancia activa valproato y afectados por el informe final PASS, las conclusiones científicas son las siguientes:

Habiendo considerado los resultados del informe final del estudio de seguridad postautorización (PASS), impuesto a los titulares de autorización de comercialización (TACs) de medicamento(s) que contienen valproato en la Unión Europea (UE), en el marco del referral del Artículo 31 concluido en 2018, junto con los datos no clínicos, bibliográficos disponibles hasta la fecha, las aportaciones de las partes externas interesadas (incluidos los representantes de los pacientes y las organizaciones de profesionales sanitarios (PS)) y los expertos clínicos que asistieron al grupo de asesoramiento científico de neurología, según lo acordado durante la reunión plenaria celebrada del 8 al 11 de enero de 2024, el PRAC acordó que:

Los resultados del estudio de cohortes poblacional y retrospectivo que utiliza bases de datos de Dinamarca (DK), Suecia (SE) y Noruega (NO), realizado para evaluar la exposición paterna a valproato y el riesgo de trastornos del desarrollo neuronal (TDN), incluidos los trastornos del espectro autista (TEA), así como malformaciones congénitas (MC) en la descendencia, sugirieron un mayor riesgo de TDN, incluyendo TEA, pero ninguna diferencia en el riesgo de MC en la descendencia con exposición paterna a valproato en comparación con la descendencia con exposición paterna a lamotrigina o levetiracetam. En los datos de NO, SE y DK se observó una tendencia a un aumento del riesgo de TDN (incluido el TEA), aunque no significativa en los tres países de forma individual, y los datos combinados de estos tres países mostraron un aumento del riesgo estadísticamente significativo en el límite. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, incluidos los posibles factores de confusión por indicación y las diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de exposición, junto con la información (limitada) procedente de otras fuentes y las aportaciones de partes externas interesadas y expertos clínicos, el PRAC consideró el riesgo como potencial (es decir, que no se había establecido la causalidad).

Teniendo en cuenta la gravedad de los TDN (incluido el TEA) y su impacto de por vida en los niños y sus familias, el PRAC también concluyó que los resultados del estudio, incluidas sus incertidumbres, se deben comunicar a los pacientes y a los profesionales sanitarios (PS) y confirmó que los datos actuales disponibles eran suficientes para justificar la aplicación de medidas de precaución, proporcionales al riesgo, también a la vista del riesgo mayor y confirmado para los niños tras la exposición a valproato *en el utero*. Las aportaciones obtenidas de los expertos clínicos y las partes interesadas también respaldaron la conclusión del PRAC sobre la petición a los TACs de abordar la incertidumbre de este riesgo potencial, mediante (nuevos) análisis adicionales (incluidos análisis de subgrupos y estratificación), como parte de un nuevo PASS de categoría 1 con los objetivos adecuados.

En base de todo lo anterior, en relación con los pacientes varones, el PRAC recomendó **actualizar la información del producto** de los medicamentos que contienen valproato para incluir que / con:

- Se recomienda que valproato sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia <o> trastorno bipolar <o migraña>. En general, los especialistas conocen mejor las condiciones de prescripción y son los más indicados para (re)evaluar la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con valproato o la necesidad de cambiar a otra medicación, en caso de que se desee concebir un hijo.
- La necesidad de una revisión periódica por parte de un especialista, para evaluar si valproato es (todavía) el tratamiento más adecuado y para recordar al paciente varón el riesgo potencial de TDN (incluido el TEA) con valproato cuando se utiliza durante la concepción y hablar sobre si el paciente varón desea concebir un hijo. La necesidad y frecuencia de esta revisión puede ser decidida por el paciente y el médico, teniendo en cuenta las necesidades del paciente y las circunstancias individuales.

- Información sobre el riesgo potencial de TDN en la descendencia de padres que utilicen valproato durante el periodo de concepción, incluida la recomendación de que los prescriptores informen a los pacientes sobre el riesgo potencial, discutan la necesidad de considerar una anticoncepción eficaz en pacientes varones que utilicen valproato (y su pareja femenina), aconsejen a los pacientes varones que consulten a su especialista cuando estén planeando concebir un hijo y antes de interrumpir la anticoncepción, y que consideren la posibilidad de alternativas de tratamiento en caso de que los pacientes varones que utilicen valproato estén planeando concebir un hijo. También se debe indicar a los pacientes varones que no donen esperma mientras estén en tratamiento con valproato, y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.
- Los profesionales sanitarios y los pacientes disponen de material informativo de seguridad. Debe proporcionarse una guía del paciente a los varones que utilicen valproato.

El PRAC también recomendó las siguientes **medidas adicionales de minimización de riesgos**:

- Actualizar la guía existente del PS con una sección dedicada a los pacientes varones, para informar a los PS sobre el riesgo potencial de TDN (incluido el TEA) tras la exposición paterna a valproato y las recomendaciones que deben darse a los pacientes varones y a sus parejas femeninas. El comité ha acordado una "versión base de la guía del PS" actualizada en inglés con una sección dedicada al uso de valproato en pacientes varones, para complementar la versión actual, centrada en el programa de prevención de embarazos para niñas y mujeres en edad fértil.
- Actualizar la tarjeta del paciente de valproato con información sobre el riesgo potencial de TDN tras la exposición paterna a valproato. Esta tarjeta, adherida al envase exterior, garantiza la distribución de información a todos los pacientes cada vez que se dispensa valproato. Además, facilita a los farmacéuticos recordar a los pacientes los riesgos asociados al producto sin necesidad de distribuir ellos mismos los materiales.
- Una nueva guía dedicada a los pacientes varones para informar y facilitar la discusión de los riesgos. Dado que sólo se puede incluir información limitada en la tarjeta del paciente existente, PRAC consideró fundamental que los pacientes estuvieran bien informados sobre el riesgo potencial para la descendencia cuando se utiliza valproato en torno al momento de la concepción y que se les aconsejara sobre cómo minimizar este riesgo. La guía del paciente debe explicar la evidencia disponible, las incertidumbres sobre el riesgo y detallar las consideraciones para el uso de valproato en pacientes varones. Dado que los mensajes clave que se deben incluir en este material informativo de seguridad (MIS) para pacientes varones difieren de los mensajes clave incluidos en el material para mujeres, el PRAC consideró necesaria una guía separada para pacientes varones.

El PRAC recomendó la distribución de un **DHPC** para informar a los PS sobre el riesgo potencial del valproato en pacientes varones, la necesidad de informar a los actuales varones usuarios de valproato sobre el riesgo potencial y la necesidad de considerar una revisión del tratamiento en estos pacientes varones, así como las recomendaciones propuestas y las actualizaciones de la información al paciente.

Todos los TACs deberán presentar un RMP actualizado, en un plazo de 3 meses tras la finalización del procedimiento EMEA-H-N-PSR-J-0043, para reflejar que se ha completado el PASS paterno, los resultados de este estudio y que todas las RMM rutinarias y adicionales acordados por el PRAC en el procedimiento actual se reflejan adecuadamente. El nuevo PASS de categoría 1, tal y como se ha recomendado anteriormente, también se debe incluir en el documento.

Otras medidas para los TACs:

- Se anima encarecidamente a los TACs a publicar los resultados de este PASS en una revista científica: compartir los resultados del estudio sería útil y relevante para futuras investigaciones.
- Con respecto a los análisis adicionales, se debe proporcionar un protocolo del estudio para la revisión y aprobación por el PRAC en un plazo de 6 meses tras la finalización del

procedimiento actual. Los análisis adicionales se deben realizar como parte de un nuevo PASS de categoría 1, abordando las cuestiones enumeradas en el PRAC AR:

Otras medidas para las Autoridades Nacionales Competentes (ANC):

Para mejorar la concienciación en la práctica clínica, la autoridad nacional competente podría considerar herramientas adicionales (incluyendo revistas relevantes) e iniciativas adaptadas a nivel nacional para fomentar la difusión de información sobre el riesgo potencial de TDN en hijos de padres tratados con valproato y los consejos para el PS y los pacientes.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas de los resultados del estudio para los medicamentos que contienen la sustancia activa valproato y afectados por el informe final PASS, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento(s) antes mencionados no se modifica sujeto a los cambios propuestos y detallados antes.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos afectados por este informe final del PASS.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen el principio activo valproato, en las secciones 4.2, 4.4 y 4.6 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, y en las secciones 2 y 3 del PIL (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

[...]

4.2 Posología y forma de administración

Posología

[...]

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia <o> trastorno bipolar <o> migraña. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos con valproato (ver secciones 4.3 y 4.4)

El beneficio y el riesgo se deben reconsiderar cuidadosamente con revisiones regulares del tratamiento

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales (ver sección 4.6).

Varones

Se recomienda que < X > sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia <o> trastorno bipolar <o> migraña (ver secciones 4.4 y 4.6).

En pacientes con insuficiencia renal

[...]

Forma de administración

[...]

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Plan de Prevención de Embarazos

Valproato tiene un alto potencial teratógeno y los niños expuestos *en el útero* a valproato tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (ver sección 4.6).

< X > está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.6).

Tratamiento del trastorno bipolar < y profilaxis de las crisis de migraña >

- en embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).
- en mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (ver secciones 4.3 y 4.6).

Condiciones del Plan de Prevención de Embarazos:

El prescriptor se debe asegurar que

- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrar al paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar estos.
- La posibilidad de embarazo se debe valorar en todas las pacientes.
- La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato *en el útero*.
- La paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, si fuera necesario.
- La paciente recibe consejo sobre anticoncepción y que la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (para más detalles ver a continuación la subsección de anticoncepción incluida en esta caja), sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato.
- La paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia o del trastorno bipolar < o migraña >.
- La paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y discutir el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- La paciente entiende la necesidad urgente de consultar con su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha recibido una Guía para el Paciente.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de valproato (Formulario Anual del Conocimiento del Riesgo).

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

Niñas

- Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.
- El prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres/cuidadores de las niñas que han tenido la menarquia, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato *en el útero*.
- Las pacientes que tuvieron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Si valproato es el único tratamiento apropiado, se debe tratar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazos. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

Test de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con valproato. El tratamiento con valproato no se debe iniciar en mujeres en edad fértil sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un profesional sanitario, para descartar el uso involuntario durante el embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil a las que se les prescriba valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato. A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz

(preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Productos que contienen estrógenos

El uso concomitante de productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, potencialmente pueden dar lugar a una disminución de la eficacia de valproato (ver sección 4.5). Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de las convulsiones o control del estado de ánimo) cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con productos que contienen estrógenos.

Sin embargo, valproato no reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente. El especialista debe analizar el Formulario Anual del Conocimiento del Riesgo, al inicio y durante cada revisión anual, y asegurarse de que la paciente haya entendido su contenido.

Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedarse embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de trastorno bipolar, <y > <migraña > si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar <y > <migraña > y se debe interrumpir el tratamiento con valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

En caso de embarazo

Si una mujer en tratamiento con valproato se queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con valproato y considerar las opciones alternativas. Las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en <teratología> {adaptar dependiendo del sistema de salud} para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto (ver sección 4.6).

El farmacéutico se debe asegurar que

- La Tarjeta para el Paciente se proporciona con cada dispensación de valproato y que las pacientes entienden su contenido.
- Se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

Material Informativo de Seguridad

Para ayudar a los profesionales sanitarios y pacientes a evitar la exposición a valproato durante el embarazo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha facilitado Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias y proporcionar orientación sobre el uso de valproato en mujeres en edad fértil y los detalles del Plan de Prevención de Embarazos. Se debe proporcionar una Guía y una Tarjeta para el Paciente a todas las mujeres en edad fértil que se encuentren en tratamiento con valproato.

Se debe utilizar un Formulario Anual del Conocimiento del Riesgo al inicio del tratamiento y durante cada revisión anual del tratamiento con valproato por parte del especialista.

Uso en pacientes varones

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neuronal (TDNs) en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam (ver sección 4.6).

Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial (ver sección 4.6) y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la <epilepsia> <trastorno bipolar> <o><migraña>, según proceda.

Se dispone de materiales informativos de seguridad para profesionales sanitarios y pacientes varones. Se debe proporcionar una guía del paciente a los pacientes varones que estén tomando valproato.

[...]

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

[...]

Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo **por exposición en el útero**

Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo

En mujeres tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato incluyendo otros antiepilépticos, están frecuentemente asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles muestran un incremento del riesgo de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico tanto en la monoterapia como en la politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta a valproato. Se demostró que valproato atraviesa la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos (ver sección 5.2).

En animales: efectos teratógenos han sido demostrados en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3).

*Malformaciones congénitas **por exposición en el útero***

[...]

*Trastornos del desarrollo neurológico **por exposición en el útero***

[...]

Si una mujer planea un embarazo

[...]

Mujeres embarazadas

[...]

Riesgo en el neonato

[...]

Varones y riesgo potencial de trastornos del desarrollo neuronal en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (TDN) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de varones tratados con valproato como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un hazard ratio (HR) ajustado de 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de TDN osciló entre el 4,0% y el 5,6% en el grupo de valproato frente al 2,3% y el 3,2% en el grupo combinado de lamotrigina/levetiracetam. El estudio no fue lo suficientemente extenso como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de TDN y las limitaciones del estudio incluyeron una posible confusión por indicación y diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos de exposición. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de valproato osciló entre 5,0 y 9,2 años, en comparación con 4,8 y 6,6 años para los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam. En general, es posible que exista un mayor riesgo de TDN en los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción, aunque no se ha confirmado el papel causal del valproato. Además, el estudio no evaluó el riesgo de TDN en niños nacidos cuyos padres dejaron de tomar valproato durante más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).

Como medida de precaución, los prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos, incluso para una pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su prescriptor para evaluar si valproato es el tratamiento más adecuado para el paciente. En el caso de pacientes varones que planeen concebir un hijo, se debe considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Deben evaluarse las circunstancias individuales en cada caso. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista con experiencia en el tratamiento de la <epilepsia> <trastorno bipolar> <migraña>, según proceda.

Lactancia

[...]

Fertilidad

[...]

Prospecto

[...]

2. Qué necesita saber antes de <tomar><usar> X

[...]

Embarazo, lactancia y fertilidad

Advertencia importante para las mujeres

Trastorno bipolar <y> <migraña>

- * Para el trastorno bipolar <y> <migraña>, no debe utilizar <X> si está embarazada.
- * Para el trastorno bipolar <y> <migraña>, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar <X>, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con <X>. No deje de tomar <X> o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Epilepsia

- * Para epilepsia, no debe utilizar <X> si está embarazada, a menos que no funcione ningún otro tratamiento.

- * Para epilepsia, si es mujer con capacidad de gestación, no debe tomar < X>, a menos que use un método eficaz para el control de la natalidad (anticoncepción) durante todo el tratamiento con <X>. No deje de tomar <X> o su anticonceptivo, hasta que haya hablado esto con su médico. Su médico le aconsejará.

Riesgos del valproato cuando se toma durante el embarazo (independientemente de la enfermedad para la que lo utilice)

- * Hable con su médico inmediatamente si está planeando tener un bebé o está embarazada.
- * Valproato conlleva un riesgo cuando se toma durante el embarazo. Con la dosis más alta, el riesgo es mayor, pero todas las dosis tienen un riesgo, incluso cuando valproato se utiliza en combinación con otros medicamentos para tratar la epilepsia.
- * Puede causar defectos graves de nacimiento y puede afectar al desarrollo físico y mental del niño y cómo crece después del nacimiento.
- * Los defectos de nacimiento notificados con mayor frecuencia incluyen espina bífida (donde los huesos de la espina dorsal no se desarrollan adecuadamente); malformaciones del cráneo y de la cara, del corazón, del riñón, del aparato urinario, de los órganos sexuales y defectos de las extremidades y múltiples malformaciones asociadas que afectan a varios órganos y partes del cuerpo. Los defectos de nacimiento pueden resultar en discapacidades que pueden ser graves.
- * Se han informado problemas de audición o sordera en niños expuestos al valproato durante el embarazo.
- * Se han notificado malformaciones oculares en niños expuestos a valproato durante el embarazo en asociación con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar la visión.
- * Si toma valproato durante el embarazo tiene un riesgo mayor que otras mujeres de tener un niño con defectos de nacimiento que requiera tratamiento médico. Como valproato ha sido utilizado durante muchos años, se sabe que de las mujeres que toman valproato, alrededor de 11 bebés de cada 100 tendrán defectos de nacimiento. En comparación con los 2 a 3 bebés de cada 100 nacidos de mujeres que no tienen epilepsia.
- * Se estima que hasta el 30-40% de los niños en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo, pueden tener problemas de desarrollo en la infancia. Los niños afectados pueden hablar y caminar con lentitud, ser intelectualmente menos capacitados que otros niños y tener dificultades del lenguaje y la memoria.
- * En los niños expuestos a valproato, se diagnostican con mayor frecuencia trastornos de espectro autista y existen algunas evidencias de que estos niños tienen un riesgo mayor de desarrollar Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).
- * Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá explicado qué le puede ocurrir a su bebé si usted se queda embarazada mientras toma valproato. Si decide más tarde que quiere tener un bebé, no debe dejar de tomar su medicamento o su método anticonceptivo hasta que lo hable con su médico.
- * Algunas píldoras anticonceptivas (píldoras anticonceptivas que contienen estrógenos) pueden disminuir los niveles de valproato en sangre. Asegúrese de hablar con su médico sobre el método anticonceptivo (control de la natalidad) más adecuado para usted.
- * Si es un padre o cuidador de una niña en tratamiento con valproato, debe contactar con su médico cuando su niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia (primera menstruación).
- * Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico mientras intenta tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de abortos tempranos que existe

durante todos los embarazos. Sin embargo, es poco probable que reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados con el uso de valproato.

Elija y lea las situaciones que le afectan de las descritas a continuación:

- ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON <X>**
- ESTOY TOMANDO <X> Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ**
- ESTOY TOMANDO <X> Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ**
- ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO <X>**

ESTOY COMENZANDO EL TRATAMIENTO CON <X>

Si esta es la primera vez que le han recetado <X>, su médico le habrá explicado los riesgos para el feto si usted se queda embarazada. Una vez que se encuentre en edad fértil, necesitará asegurarse de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con <X>. Consulte a su médico o a su clínica de planificación familiar si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- * Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con <X>, mediante el resultado de una prueba de embarazo, confirmada por su médico.
- * Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con <X>.
- * Debe hablar con su médico sobre los métodos adecuados para el control de la natalidad (anticoncepción). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- * Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o de la epilepsia <o> <migraña>. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- * Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- * Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

ESTOY TOMANDO <X> Y NO TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

Si continúa el tratamiento con <X> pero no planea tener un bebé, asegúrese de utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción durante todo su tratamiento con <X>. Consulte a su médico o a su clínica de planificación familiar si necesita consejo sobre anticoncepción.

Mensajes importantes:

- * Debe usar un método para el control de la natalidad eficaz (anticoncepción) durante todo el tratamiento con <X>.
- * Debe hablar con su médico sobre anticoncepción (control de la natalidad). Su médico le dará información sobre cómo prevenir un embarazo y puede derivarlo a un especialista para que le aconseje sobre el control de la natalidad.
- * Debe realizar consultas regulares (al menos anuales) con un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o de la epilepsia <o> <migraña>. Durante esta visita, su médico se asegurará de que conozca y haya entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.

- * Informe a su médico si quiere tener un bebé.
- * Consulte a su médico inmediatamente si está embarazada o piensa que puede estar embarazada.

ESTOY TOMANDO <X> Y TENGO INTENCIÓN DE TENER UN BEBÉ

Si está planeando tener un bebé, primero programe una cita con su médico.

No deje de tomar <X> o su método anticonceptivo, hasta que lo hable con su médico. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes. Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar <migraña> o de la epilepsia, para que las opciones de tratamiento alternativo se puedan evaluar desde el principio. Su especialista puede realizar varias acciones para que su embarazo se desarrolle de la mejor manera posible y los riesgos para usted y el feto se reduzcan tanto como sea posible.

Su especialista puede decidir que cambie la dosis de <X> o que cambie a otro medicamento, o que deje su tratamiento con <X> mucho tiempo antes de quedarse embarazada – para asegurarse que su enfermedad está estable.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico cuando está intentando tener un bebé. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados al uso de valproato.

Mensajes importantes:

- * No deje de tomar <X> a menos que su médico se lo diga.
- * No deje de utilizar sus métodos anticonceptivos (anticoncepción) antes de haber hablado con su médico y trabajar juntos en un plan para asegurarse que su enfermedad está controlada y se reducen los riesgos para su bebé.
- * Primero programe una cita con su médico. Durante esta visita su médico se asegurará de que conoce y ha entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de valproato durante el embarazo.
- * Su médico intentará que cambie a otro medicamento o que pare el tratamiento con <X> mucho tiempo antes de quedarse embarazada.
- * Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.

ESTOY EMBARAZADA Y ESTOY TOMANDO <X>

No deje de tomar <X> a menos que su médico se lo diga, ya que su enfermedad puede empeorar. Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada. Su médico le aconsejará.

Los bebés nacidos de madres que han estado en tratamiento con valproato tienen riesgos importantes de defectos de nacimiento y problemas de desarrollo que pueden ser gravemente debilitantes.

Su médico le derivará a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o de la epilepsia, para que pueda evaluar las opciones de un tratamiento alternativo.

En circunstancias excepcionales cuando <X> sea la única opción de tratamiento durante el embarazo será estrechamente monitorizada, tanto para el manejo de su enfermedad subyacente como para comprobar cómo se está desarrollando el feto. Usted y su pareja pueden recibir asesoramiento y apoyo en relación al embarazo con exposición a valproato.

Consulte a su médico sobre la toma de ácido fólico. El ácido fólico puede disminuir el riesgo general de espina bífida y de aborto temprano que existe en todos los embarazos. Sin embargo, no es probable que se reduzca el riesgo de defectos de nacimiento asociados al uso de valproato.

Mensajes importantes:

- * Programe una cita urgente con su médico si está embarazada o si piensa que puede estar embarazada.
- * No deje de tomar <X> a menos que su médico se lo diga.
- * Asegúrese de que la remitan a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar <o> <migraña> para evaluar la necesidad de opciones de tratamiento alternativas.
- * Debe tener asesoramiento sobre los riesgos de <X> durante el embarazo, incluyendo teratogenicidad (defectos de nacimiento) y trastornos del desarrollo físico y mental en niños.
- * Asegúrese de que la remiten a un especialista en monitorización prenatal para detectar la posible aparición de malformaciones.

[Esta frase se debe adaptar a lo requisitos Nacionales]

Asegúrese de leer la Guía para el Paciente que le facilitará su médico. Su médico discutirá el Formulario Anual de Conocimiento del Riesgo y le pedirá que lo firme y conserve. Su farmacéutico también le facilitará una Tarjeta para el Paciente para recordarle los riesgos de valproato si lo toma durante el embarazo.

<Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su <médico> <o> <farmacéutico> antes de utilizar este medicamento>.

Información importante para los pacientes varones

Riesgos potenciales relacionados con el uso de valproato en los 3 meses previos a la concepción de un hijo

Un estudio sugiere un posible riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental (problemas con el desarrollo en la infancia) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción. En este estudio, en torno a 5 de cada 100 niños presentaban dichos trastornos cuando nacían de padres tratados con valproato, frente a unos 3 de cada 100 niños cuando nacían de padres tratados con lamotrigina o levetiracetam (otros medicamentos que se pueden utilizar para tratar su enfermedad). Se desconoce el riesgo para los niños nacidos de padres que interrumpieron el tratamiento con valproato 3 meses (el tiempo necesario para formar espermatozoides nuevos) o más antes de la concepción. El estudio tiene limitaciones y, por tanto, no está claro si el mayor riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental sugerido por este estudio está causado por el valproato. El estudio no fue lo suficientemente extenso como para demostrar qué tipo concreto de trastorno del movimiento y del desarrollo mental pueden desarrollar los niños.

Como medida de precaución, su médico hablará con usted:

- o **El riesgo potencial en niños nacidos de padres tratados con valproato.**
- o **La necesidad de considerar métodos anticonceptivos efectivos (control de la natalidad) para usted y su pareja femenina durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo.**

- **La necesidad de consultar a su médico cuando esté planeando concebir un hijo y antes de interrumpir la anticoncepción (control de la natalidad)**
- **La posibilidad de utilizar otros tratamientos para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación individual.**

No done esperma cuando tome valproato y durante 3 meses después de dejar de tomar valproato.

Hable con su médico si está pensando en tener un hijo.

Si su pareja femenina se queda embarazada mientras usted estaba tomando valproato en el periodo de 3 meses antes de la concepción y tiene alguna duda, póngase en contacto con su médico. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.

Debe mantener citas periódicas con su médico. Durante esta visita su médico hablará con usted sobre las precauciones asociadas con el uso de valproato y la posibilidad de otros tratamientos que se pueden utilizar para tratar su enfermedad, dependiendo de su situación individual.

Se debe asegurar de leer la guía del paciente que recibirá de su médico. También recibirá de su farmacéutico una Tarjeta del Paciente para recordarle los riesgos potenciales del valproato.

3. Cómo tomar <X>

[...]

Niñas y mujeres en edad fértil

El tratamiento con <X> se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el tratamiento de la <epilepsia> <o> <trastorno bipolar> <o> <migraña>.

Pacientes varones

Se recomienda que <X> sea iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la <epilepsia> <o> <trastorno bipolar> <o> <migraña> - ver sección 2 Información importante para pacientes varones

Anexo III

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Condiciones de las autorizaciones de comercialización de medicamento(s) que contienen valproato y sustancias relacionadas

El titular o los titulares de la autorización de comercialización (TACs) deberán cumplir la(s) condición(es) siguiente(s) dentro del plazo establecido:

<p>Los TACs de medicamentos con sustancias relacionadas con el valproato deberán realizar un nuevo estudio de seguridad post-autorización no intervencional de carácter obligatorio para proporcionar los resultados de los análisis adicionales solicitados en el marco de la evaluación de los resultados del estudio EUPAS34201, a fin de seguir investigando la asociación entre la exposición paterna a valproato y el riesgo de anomalías congénitas y trastornos del desarrollo neuronal (incluido el autismo) en la descendencia.</p> <p>El protocolo se presentará al PRAC de acuerdo con el artículo 107n (1) de la Directiva 2001/83/CE:</p> <p>El informe final del estudio se deberá presentar al PRAC:</p>	<p>En el plazo de 6 meses a partir de la opinión del CMDh / decisión de la comisión.</p> <p>En el plazo de 1 año desde la aprobación del protocolo del estudio.</p>
<p>Los TACs de medicamentos con sustancias relacionadas con el valproato deberán elaborar y presentar materiales informativos de seguridad de acuerdo con los elementos principales acordados. Estos materiales deberán garantizar que los prescriptores estén informados y que los pacientes comprendan el riesgo potencial asociado a la exposición paterna al valproato.</p> <p>Éstos se deberán presentar a las Autoridades Nacionales Competentes:</p>	<p>En el plazo de 3 meses a partir de la opinión del CMDh / decisión de la comisión.</p>
<p>Todos los TACs deben actualizar su RMP y presentarlo a las Autoridades Competentes nacionales pertinentes a través de un procedimiento adecuado.</p> <p>El RMP debe reflejar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del desarrollo neuronal en niños nacidos de padres tratados con valproato antes de la concepción como un riesgo potencial importante - Que se ha completado el PASS paterno de categoría 1 - El nuevo estudio de categoría 1 para seguir investigando la asociación entre la exposición paterna al valproato y el riesgo de anomalías congénitas y trastornos del desarrollo neuronal (incluido el autismo) en la descendencia. - Las medidas adicionales de minimización de riesgos relacionadas con el uso de valproato en pacientes varones - guía para pacientes varones - versión principal actualizada de la guía HCP - versión principal actualizada de la tarjeta del paciente 	<p>En el plazo de 3 meses a partir de la opinión del CMDh / decisión de la comisión.</p>

Anexo IV

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero 2024
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11 de Marzo 2024
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	09 de Mayo 2024