

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 8 de marzo de 2017, Francia inició un procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluara el impacto de las inquietudes suscitadas por la eficacia de las medidas de minimización de riesgos en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen sustancias relacionadas con el valproato y que emitiera una recomendación sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 8 de febrero de 2018 que, a continuación, fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

En el transcurso de las consultas que el PRAC realizó en este procedimiento han surgido otras inquietudes, aparte de los daños conocidos y documentados para el feto durante la exposición intrauterina. Se analizaron los posibles efectos del uso paterno de valproato, el posible efecto sobre la tercera generación de descendientes y los posibles efectos sobre las mitocondrias (toxicidad mitocondrial).

Con respecto a la exposición a través del esperma, se calculó el área bajo la curva (AUC) del valproato en una mujer tras la exposición vaginal al valproato a través del semen de un varón tratado con valproato. Se obtuvo un valor más de 25 000 veces menor que el AUC observado en una mujer tratada por vía oral con una dosis equivalente (dosis oral única de 500 mg). Puede concluirse que es extremadamente improbable que el valproato utilizado por un paciente varón pueda causar efectos adversos en el embrión/feto por esta vía. El PRAC solicitó la realización de un estudio observacional retrospectivo para caracterizar mejor este riesgo teórico.

Las alteraciones genéticas pueden dividirse en mutaciones génicas y anomalías cromosómicas. Parece teóricamente posible que las mutaciones génicas presentes en los espermatozoides puedan transmitirse a los hijos. Sin embargo, las pruebas de detección de mutaciones génicas fueron negativas. Por consiguiente, no es probable que se produzca este tipo de transmisión con valproato. Por tanto, el PRAC recomienda realizar otras pruebas (p. ej., análisis *in vitro* del linfoma murino) para investigar mejor esta hipótesis. Se obtuvieron resultados positivos en varias pruebas de daños cromosómicos. Es de esperar que los daños cromosómicos graves provoquen la muerte de los espermatozoides o disminuyan la fertilidad, de modo que las mutaciones no se transmitirían a la descendencia. Se desconoce si los daños cromosómicos leves podrían transmitirse a la descendencia. El PRAC recomienda que se lleven a cabo más investigaciones.

El mecanismo epigenético se refiere a la posibilidad de que las alteraciones de la expresión génica experimentadas por los gametos se transmitan a la expresión génica en el embrión (p. ej., a través de cambios en la metilación del ADN). En teoría, esto es posible si se producen alteraciones de la expresión génica en los espermatozoides de varones adultos o cambios en las células germinativas en desarrollo del embrión. En un experimento se demostró que la alteración de la expresión génica (de un gen) observada en ratones macho tras la exposición a un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) (distinto del valproato) también se observó en la descendencia de estos ratones (Jia et al., 2015)¹, por

¹ Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

lo que en principio sería posible. En un experimento transgeneracional realizado en ratones, se demostró que la administración de valproato durante la gestación (día 10) producía síntomas pseudoautistas y un aumento de la expresión de varias proteínas en el cerebro hasta la tercera generación. No se demostró lo mismo con los efectos teratógenos, ya que las malformaciones detectadas en la primera generación no se observaron en la segunda ni en la tercera generación (Choi et al., 2016)². Aunque existen varias limitaciones, el estudio indica que hubo cierto efecto transgeneracional. El PRAC está de acuerdo en que hacen falta más estudios para evaluar si el valproato puede inducir alteraciones transgeneracionales de la expresión génica en la descendencia y determinar los tipos de efectos consiguientes.

Además, en una revisión bibliográfica sobre los efectos en las mitocondrias, se describieron efectos adversos conocidos, como toxicidad hepática, síndrome de tipo Reye, pancreatitis e inmunodeficiencia (leucopenia). No hay pruebas claras de que la disfunción mitocondrial causada por el valproato se asocie a la aparición de autismo. El PRAC opina que los datos actualmente disponibles no justifican nuevas investigaciones acerca de la posible asociación entre la disfunción mitocondrial y el autismo.

En la revisión europea previa (2014)³, se recomendaron varias medidas educativas para pacientes y profesionales sanitarios. No obstante, y como demuestran los datos analizados en este procedimiento, las medidas educativas no llegaron al público de interés en un grado suficiente como para repercutir significativamente en las prescripciones.

Los datos sobre consumo obtenidos del estudio conjunto sobre el consumo de fármacos (ECF) en curso, así como otros datos (encuestas, encuestas nacionales, indicios aislados, etc.) que se han evaluado en el presente procedimiento de arbitraje, indican que el valproato sigue utilizándose en una proporción considerable de mujeres en edad fértil en los distintos Estados miembros para las indicaciones de epilepsia y trastorno bipolar.

A petición del PRAC, se realizó una amplia consulta para reunir la información más reciente en cuanto a conocimientos científicos y clínicos con el asesoramiento de dos grupos científicos (neurología y psiquiatría), y para recabar información de los profesionales sanitarios, de las propias pacientes y sus familiares y de organizaciones de pacientes (sesiones públicas, reunión de afectados), que propugnan que se defina mejor y se aumente la concienciación acerca del riesgo de daños fetales con el uso de valproato durante el embarazo. A raíz de estas consultas se puso de manifiesto que los especialistas son conscientes de los riesgos comentados, pero la información no llega a los pacientes de manera suficiente, oportuna y eficaz.

Además de las medidas dirigidas a aumentar la concienciación sobre los riesgos del valproato, las diferentes consultas a expertos proporcionaron recomendaciones claras para limitar el uso del valproato. Los expertos también aportaron su experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o que desean quedarse embarazadas en la práctica clínica. En particular, se presentó la experiencia de los profesionales sanitarios en relación con la suspensión del valproato o el cambio a otro tratamiento. Con la finalidad de obtener más datos sólidos sobre el cambio de valproato y la suspensión del tratamiento, el PRAC solicitó que se realizase un estudio observacional para identificar y evaluar las mejores prácticas para la sustitución del valproato en la práctica clínica.

² Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 2016 Nov 7;6:36250

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

En cuanto al embarazo y la planificación familiar en la epilepsia, el PRAC destacó también que se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia para que reevalúe el tratamiento con valproato y considere otras opciones de tratamiento. Deberá hacerse todo lo posible por cambiar a otro tratamiento adecuado antes de la concepción y antes de dejar de usar anticonceptivos. Si no es posible cambiar el tratamiento, la paciente deberá recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato para el feto, que la ayudará a tomar una decisión fundada respecto a la planificación familiar.

En vista de lo anterior, el PRAC recomendó que se modifique la información sobre el producto, especialmente para contraindicar su uso en mujeres en edad fértil que no cumplan los requisitos de un programa de prevención del embarazo, y que se informe a los profesionales sanitarios mediante una comunicación directa. Se aplicará un programa de prevención del embarazo según corresponda para evitar la exposición al valproato durante la gestación, ya que su uso se asocia a un riesgo considerable de sufrir daños de por vida. Se dispondrán medidas educativas para garantizar que los profesionales sanitarios y los pacientes estén informados acerca de los riesgos asociados al valproato en mujeres embarazadas y en edad fértil, así como de las medidas necesarias para reducir al mínimo el riesgo de exposición al valproato durante el embarazo. El PRAC insiste en que se distribuya una única versión de los materiales educativos en cada Estado miembro, cuando proceda. Se anima a los TAC a colaborar y mantenerse en contacto con las autoridades nacionales competentes para facilitar la difusión del material educativo acordado.

El PRAC recomendó introducir mejoras en una guía para profesionales sanitarios, con el fin de garantizar que los médicos que prescriban valproato sean conscientes de los riesgos asociados al uso de este producto en niñas, mujeres en edad fértil y embarazadas, y solicitó que también las pacientes reciban información oportuna acerca de estos riesgos. En la guía se explicará el programa de prevención del embarazo y los requisitos que deben cumplirse antes de iniciar el tratamiento con valproato. Al menos una vez al año se reevaluará la necesidad del tratamiento con valproato y se considerarán otras opciones de tratamiento en las niñas que hayan experimentado la menarquia y en las mujeres en edad fértil. Además, la guía deberá familiarizar a los médicos con las principales medidas para atenuar los riesgos asociados al uso de valproato en las niñas y mujeres expuestas mediante el uso de la guía para el paciente y el documento de aceptación de riesgos. La guía para profesionales sanitarios deberá incluir la recomendación de indicar a los padres de las niñas que reciban valproato que tendrán que acudir al especialista cuando su hija experimente la menarquia, información sobre la necesidad de cambiar a otro tratamiento cuando se planifique un embarazo, y la obligatoriedad de cumplimentar el documento de aceptación de riesgos y la tarjeta del paciente al menos una vez al año.

El PRAC recomendó que en todos los Estados miembros se facilite una tarjeta del paciente a todos los pacientes que reciban valproato. La información contenida en la tarjeta del paciente debe reflejar de manera breve y concisa la eficacia del producto, pero también los posibles daños para el feto si se toma durante el embarazo. Se incluirá información sobre el uso de anticonceptivos eficaces de forma ininterrumpida durante todo el tratamiento, así como un recordatorio de la reevaluación anual. También se incluirá la recomendación de no interrumpir el tratamiento y la indicación de acudir al médico cuando se planifique o sospeche un embarazo. Esta tarjeta del paciente se adjuntará al embalaje exterior de forma que recuerde la necesidad de que el farmacéutico hable con el paciente en el momento de la dispensación del producto.

El PRAC recomendó que se desarrolle y mejore la guía para el paciente dirigida a las niñas, adolescentes y mujeres a las que se vaya a recetar valproato. La guía para el paciente debe proporcionar información exhaustiva sobre los riesgos para el feto secundarios a la exposición intrauterina al valproato y las sustancias relacionadas, los detalles del programa de prevención del embarazo orientado a evitar la exposición al valproato durante la gestación y las medidas que deben

adoptarse en relación con el embarazo o la intención de quedarse embarazada. Con el fin de que la información sea adecuada, debería adaptarse a las diferentes situaciones de la vida de la mujer y adecuarse a cada edad: la primera prescripción, las mujeres que mantienen el tratamiento con valproato y no están intentando tener hijos, las mujeres en edad fértil que mantienen el tratamiento con valproato y quieren tener hijos o las mujeres que se quedan embarazadas (sin planificarlo) y mantienen el tratamiento con valproato. Esta guía se entregará a la paciente.

El PRAC también analizó el documento anual de aceptación de riesgos que deberá usarse y documentarse al inicio y en todas las revisiones anuales del tratamiento con valproato realizadas por un especialista.

Teniendo en cuenta todas las pruebas, así como las áreas en las que existe poca información, el PRAC solicitó que se adoptasen varias medidas para definir mejor los riesgos, aumentar la concienciación acerca de los riesgos, limitar el uso y medir la eficacia de las medidas propuestas actualmente. El estudio sobre el consumo de fármacos (ECF) que se está llevando a cabo deberá adaptarse y seguir adelante para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos actualizadas, como las condiciones del programa de prevención del embarazo, y definir mejor las pautas de prescripción del valproato. Se realizará una encuesta entre los profesionales sanitarios para evaluar sus conocimientos y actitud en relación con las nuevas restricciones de la información sobre el producto y para saber si han recibido la comunicación directa para profesionales sanitarios y los materiales educativos, así como otra encuesta entre los pacientes para evaluar si han recibido los materiales educativos. Se llevará a cabo un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS), que preferiblemente utilizará los datos de registros existentes, para definir mejor el síndrome fetal por anticonvulsivantes en niños con antecedentes de exposición intrauterina al valproato, en comparación con otros antiepilépticos. Además, con el fin de aumentar los conocimientos sobre la asociación entre la exposición paterna al valproato y el riesgo de anomalías congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, como la aparición de autismo en la descendencia, se recomienda la realización de un estudio observacional retrospectivo. Se efectuará asimismo un estudio observacional para evaluar e identificar las mejores prácticas para suspender y sustituir el tratamiento con valproato.

Se recomienda encarecidamente a los TAC que colaboren en las medidas solicitadas y realicen estudios conjuntos.

Una de las peticiones de los pacientes y de los familiares consultados fue la incorporación de un recordatorio visual en el embalaje exterior que advierta a las mujeres sobre los posibles daños para el feto y que también les aconseje el uso de métodos anticonceptivos eficaces. El PRAC admitió que este recordatorio visual es importante para advertir del riesgo a las pacientes y para animarlas a consultar al médico, por lo que solicitó la inclusión de un recordatorio visual en el embalaje exterior. Además de un recuadro de advertencia, se podría incluir un símbolo o pictograma cuyos detalles se adaptarían en cada país.

A la vista de los problemas de seguridad en cuestión y del conjunto de medidas de minimización de riesgos dirigidas a reducir al mínimo la exposición durante el embarazo, todos los TAC deberán disponer de un plan de gestión de riesgos.

Los medicamentos seguirán figurando en la lista de productos sujetos a seguimiento adicional.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen sustancias relacionadas con el valproato.
- El PRAC estudió la totalidad de los datos presentados sobre el valproato y sustancias relacionadas en relación con los riesgos teratógenos y para el desarrollo neurológico, el uso en la práctica clínica y la eficacia de las medidas de minimización de riesgos existentes. Esto incluye las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, así como los resultados de los grupos de asesoramiento científico en neurología y psiquiatría. Además, el PRAC consideró las opiniones de organizaciones de pacientes y de familiares y cuidadores, así como las opiniones de profesionales sanitarios en una sesión pública y una reunión específica.
- El PRAC confirmó el riesgo conocido de exposición intrauterina al valproato y sustancias relacionadas, que se asocia a un mayor riesgo de trastornos del desarrollo y anomalías congénitas en la descendencia. No se identificó información nueva e importante sobre este riesgo.
- El PRAC concluyó que las medidas de minimización de riesgos adoptadas no han sido suficientemente eficaces para evitar la exposición intrauterina accidental al valproato y sustancias relacionadas en todas sus indicaciones.
- El PRAC llegó a la conclusión de que las medidas de minimización de riesgos para los medicamentos que contienen valproato o sustancias relacionadas deben reforzarse mediante la contraindicación en todas las indicaciones (epilepsia, trastornos bipolares y profilaxis de la migraña) en mujeres/niñas en edad fértil, a menos que se cumplan las condiciones del programa de prevención del embarazo.
- El PRAC consideró que el programa de prevención del embarazo debería reflejar que, en la indicación de epilepsia, si una mujer desea quedarse embarazada, deberá acudir a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia para que reevalúe el tratamiento con valproato y valore otras opciones de tratamiento. Deberá hacerse todo lo posible por cambiar a otro tratamiento adecuado antes de la concepción y antes de dejar de usar anticonceptivos. Si no es posible cambiar el tratamiento, la paciente deberá recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del valproato para el feto, que la ayudará a tomar una decisión fundada respecto a la planificación familiar.
- En cuanto al uso para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo, el PRAC concluyó que estos medicamentos están contraindicados a menos que no exista una alternativa de tratamiento adecuada. Con respecto al uso para el tratamiento de los trastornos bipolares y la profilaxis de la migraña, estos productos están contraindicados durante el embarazo.
- Además, el PRAC recomendó introducir otras modificaciones en la información sobre el producto, como advertencias y precauciones de uso, así como información actualizada sobre los riesgos relacionados con la exposición durante el embarazo, con el fin de informar mejor a los profesionales sanitarios y a los pacientes.
- El PRAC también concluyó que era necesario actualizar los materiales educativos para informar con detalle a los pacientes y a los profesionales sanitarios sobre los riesgos para el feto secundarios a la exposición intrauterina al valproato, así como añadir algunas medidas de minimización de riesgos, como un recordatorio visual en el embalaje exterior, una tarjeta del paciente y un documento de aceptación, para aumentar la concienciación sobre los riesgos y la necesidad de usar métodos anticonceptivos. El PRAC también recomendó la realización de estudios posteriores a la autorización para evaluar la eficacia de las medidas de minimización

de riesgos. Se acordaron los elementos esenciales que debía incluir la comunicación directa para profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

- El PRAC también examinó los datos científicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico en la descendencia después de la exposición paterna y el riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico hasta la tercera generación, y consideró que es necesario seguir investigando antes de que se puedan extraer conclusiones. El PRAC solicitó la realización de estudios posteriores a la autorización.

Por todo lo expuesto, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen sustancias relacionadas con el valproato sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en las autorizaciones de comercialización, y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y otras medidas de minimización de riesgos.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen sustancias relacionadas con el valproato.

Dictamen del CMDh

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Explicación detallada de los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CMDh confirma que ha recibido correspondencia de un TAC (Laboratoires Aguettant, Francia) referente a los medicamentos que contienen formulaciones inyectables (por vía intravenosa; IV) de valproato, por la cual solicita indicaciones más claras para la aplicación de las actividades de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos adoptadas por el PRAC para estas formulaciones IV, indicadas para el tratamiento temporal de la epilepsia cuando no es posible su administración por vía oral.

El TAC solicita al CMDh que aclare cómo debe aplicarse la recomendación del PRAC para las formas inyectables, y propone establecer una diferenciación entre las actividades de minimización de riesgos sistemáticas y adicionales que deban aplicarse a los productos no inyectables y las que también sean aplicables a los productos inyectables.

Por consiguiente, el CMDh aclaró que las modificaciones de la información sobre el producto y de las demás medidas habituales para informar a todos los profesionales sanitarios y pacientes sobre el riesgo para el feto secundario al uso de valproato durante el embarazo son aplicables a todos los medicamentos que contienen valproato y sustancias relacionadas, con independencia de la vía de administración. Además, todos los productos deben disponer de un plan de gestión de riesgos.

Con respecto a las siguientes medidas de minimización de riesgos, el CMDh ha aclarado que:

En lo referente al recordatorio visual en el embalaje exterior, se considera que es esencial para recordar a los profesionales sanitarios que no se debe administrar valproato a las mujeres en edad fértil (MEF) que no cumplan los requisitos del plan de prevención del embarazo ni a las mujeres embarazadas, y que ayuda a entablar una conversación con la paciente sobre los riesgos del valproato. Esto puede ser especialmente importante, ya que cabe esperar que los médicos prescriptores de formulaciones IV de valproato sean diferentes de los médicos a los que se dirige habitualmente la información durante la aplicación de medidas adicionales de minimización de riesgos. El recordatorio visual se considera importante, por lo que será obligatorio que aparezca en el embalaje exterior de cualquier formulación y presentación de valproato.

En lo que respecta a los materiales educativos (es decir, guía para profesionales sanitarios y guía para el paciente), también se consideran relevantes para las formas inyectables de los productos que contienen valproato y sustancias relacionadas, por lo que deberán utilizarse. De hecho, la guía para profesionales sanitarios incluirá un recordatorio de los requisitos aplicables a la administración de valproato (p. ej., plan de prevención del embarazo), de la necesidad de comentar los riesgos con la paciente y de realizar una prueba de embarazo. Además, dado que es probable que las formulaciones IV de valproato sean administradas por profesionales sanitarios distintos de los médicos habitualmente responsables del tratamiento, es fundamental que dispongan de una guía sobre estos productos, por lo que también se facilitará dicha guía a los médicos que prescriban formulaciones IV de productos que contengan valproato. En las mujeres pueden darse situaciones en las que el tratamiento con valproato se inicie con una formulación IV (antes del alta y la administración oral de valproato). Se considera esencial comunicar cuanto antes toda la información relativa a los riesgos del valproato.

En cuanto a la distribución de la comunicación directa para profesionales sanitarios, se anima a todos los TAC a que colaboren en la preparación y distribución de una única comunicación directa en cada

Estado miembro; además, todos los TAC que comercialicen productos que contengan valproato y sustancias relacionadas están obligados a participar en la difusión de la información, con independencia de la vía de administración de sus medicamentos. La información sobre los riesgos, las nuevas contraindicaciones y otras medidas de minimización de riesgos que se incluya en la comunicación directa para profesionales sanitarios será aplicable a todas las formulaciones.

En cuanto a la tarjeta del paciente, el CMDh aclara que la información deberá servir como recordatorio para el uso prolongado de valproato. Dado que las formulaciones inyectables solo están indicadas en tratamientos de corta duración, es muy probable que la tarjeta del paciente tenga poca utilidad. Además, esta tarjeta del paciente deberá adjuntarse al acondicionamiento de los medicamentos que contengan valproato y sustancias relacionadas y servirá como recordatorio adicional durante la dispensación. En los casos en que el tratamiento comience con una formulación IV de valproato y después se cambie a una formulación oral, la tarjeta del paciente se entregará cuando se dispensen los productos que contengan valproato para administración oral. Por tanto, se considera que la tarjeta del paciente no es necesaria para las formulaciones inyectables de productos que contengan valproato y sustancias relacionadas.

La finalidad del documento anual de aceptación de riesgos para las formulaciones inyectables de productos que contienen valproato y sustancias relacionadas es servir como recordatorio periódico y como reconocimiento de los riesgos del valproato para las mujeres en edad fértil (MEF). Dado que las formulaciones inyectables están indicadas en tratamientos de corta duración, este documento anual de aceptación de riesgos no se considera pertinente, por lo que no procede en este caso. Por último, los pacientes acabarán recibiendo una forma no inyectable de valproato, por lo que se considera que la revisión anual se llevará a cabo como parte de las MMR recomendadas para el tratamiento oral, en las que sí se utilizará el documento anual de aceptación de riesgos. Por tanto, el formulario anual de aceptación de riesgos no es obligatorio para las formulaciones inyectables.

En lo que respecta a las demás actividades de farmacovigilancia y a los estudios necesarios para investigar más a fondo los posibles riesgos de los productos que contienen valproato y sustancias relacionadas y para medir la eficacia de las MMR, el CMDh aclaró que estos estudios no serían aplicables a los productos inyectables, ya que la información que se podría reunir acerca de estos productos sería limitada y probablemente poco relevante a la vista de la corta duración del tratamiento, que se utiliza habitualmente en situaciones de urgencia y solo cuando no pueden administrarse formulaciones orales. Por consiguiente, el PASS sobre el consumo del fármaco adaptado, las dos encuestas dirigidas a profesionales sanitarios o pacientes, el PASS realizado a partir de los registros para caracterizar el síndrome fetal por anticonvulsivantes en niños con antecedentes de exposición intrauterina a los antiepilépticos, el estudio observacional retrospectivo sobre la asociación entre la exposición paterna al valproato y el riesgo de anomalías congénitas y trastornos del desarrollo neurológico como el autismo en la descendencia y el estudio observacional para evaluar e identificar las mejores prácticas para suspender y sustituir el tratamiento con valproato, no son aplicables a las formulaciones inyectables.

Conclusiones generales

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen sustancias relacionadas con el valproato sigue siendo favorable, con sujeción a las modificaciones de la información sobre el producto y en las condiciones descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen sustancias relacionadas con el valproato.