

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 8 de março de 2017, a França desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações relativas à eficácia das medidas de minimização dos riscos na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm substâncias relacionadas com o valproato e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado destes medicamentos deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O PRAC adotou uma recomendação em 8 de fevereiro de 2018, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

No decurso das consultas realizadas pelo PRAC no âmbito deste procedimento, surgiram algumas preocupações adicionais, para além dos danos bem conhecidos e documentados para o feto durante a exposição *in utero*. Foram discutidos o potencial impacto da utilização paterna de valproato, o potencial efeito na terceira geração de descendentes e os potenciais efeitos na mitocôndria (toxicidade mitocondrial).

Relativamente à exposição através do fluido seminal, foi efetuada uma estimativa da área sob a curva (AUC) para o valproato numa mulher após a exposição vaginal a valproato através do fluido seminal de um homem tratado com valproato. Isto resultou num valor que foi mais do que 25 000 vezes inferior ao valor da AUC numa mulher tratada por via oral com uma dose igual (dose oral única de 500 mg). Pode concluir-se que é extremamente improvável que o valproato, quando utilizado por um doente do sexo masculino, possa provocar efeitos adversos no embrião/feto por esta via. O PRAC solicitou a realização de um estudo observacional retrospectivo para caracterizar melhor este risco teórico.

As alterações genéticas podem ser divididas em mutações genéticas e aberrações cromossómicas. Parece ser teoricamente possível que as mutações genéticas nos espermatozoides sejam transmitidas para a descendência. Contudo, os testes de mutações genéticas foram negativos. Portanto, não é provável que este tipo de transmissão ocorra para o valproato. Consequentemente, o PRAC recomenda que sejam realizados outros testes (por ex., ensaio *in vitro* do linfoma no ratinho) para explorar melhor esta hipótese. Vários testes relativos a danos cromossómicos foram positivos. Prevê-se que danos cromossómicos graves conduzam à morte dos espermatozoides/redução da fertilidade e não à transmissão de mutações para a descendência. Desconhece-se se um dano cromossómico ligeiro pode ser transmitido para a descendência. O PRAC recomenda que sejam realizadas mais investigações.

O mecanismo epigenético refere-se à possibilidade de as alterações na expressão genética nos gâmetas serem transmitidas para a expressão genética no embrião (por exemplo, através de alterações na metilação do ADN). Teoricamente, isto é possível através de alterações na expressão genética nos espermatozoides de homens adultos ou de alterações nas células germinativas em desenvolvimento no embrião. Numa experiência, foi demonstrado que uma alteração na expressão genética (um gene) de ratinhos machos após exposição a um inibidor das histonas deacetilases (HDAC) (não valproato) também se observou na descendência destes ratinhos (Jia et al, 2015)¹,

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.

sendo assim possível, em princípio. Foi demonstrado numa experiência transgeracional em ratinhos que a administração de valproato durante a gravidez (dia 10) produziu sintomas de tipo autismo e um aumento da expressão de várias proteínas nos cérebros até à terceira geração de descendentes. O mesmo não foi demonstrado relativamente aos efeitos teratogénicos, dado que as malformações na primeira geração de descendentes não foram observadas na segunda e terceira gerações de descendentes (Choi et al, 2016)². Apesar de existirem várias limitações, o estudo sugere que houve algum efeito transgeracional. O PRAC concorda que é necessário realizar mais investigações para avaliar se o valproato pode efetivamente induzir alterações transgeracionais da expressão genética na descendência, bem como os tipos de efeitos consequentes.

Além disso, numa revisão geral da literatura relativamente aos efeitos sobre as mitocôndrias, foram descritos efeitos secundários conhecidos, como toxicidade hepática, síndrome de Reye, pancreatite e deficiência imunitária (leucopenia). Não existem evidências claras de que a disfunção mitocondrial causada pelo valproato esteja associada ao desenvolvimento de autismo. O PRAC entende que os dados atualmente disponíveis não justificam a realização de mais investigação relativamente à potencial associação entre a disfunção mitocondrial e o autismo.

Na revisão europeia anterior (2014)³, foram recomendadas várias medidas educacionais para os doentes e para os profissionais de saúde. No entanto, conforme demonstrado nos dados revistos no âmbito deste procedimento, as medidas educacionais não atingiram o público-alvo numa taxa satisfatória, a fim de terem um impacto significativo nas prescrições.

Os dados de utilização do estudo de utilização do medicamento (EUM) conjunto em curso, bem como os outros dados (inquéritos, inquéritos nacionais, provas circunstanciais, etc.) que foram avaliados na consulta atual indicam que o valproato ainda é utilizado por uma percentagem considerável de mulheres em idade fértil em diferentes Estados-Membros, para as indicações tanto de epilepsia como de transtorno bipolar.

A pedido do PRAC, realizou-se uma vasta consulta para reunir todas as informações mais recentes em termos do conhecimento científico e clínico com a consulta de dois grupos científicos (neurologia e psiquiatria), bem como para recolher informações junto dos profissionais de saúde, dos doentes do sexo feminino e respetivas famílias, e das organizações de doentes (audiência pública, reunião com as partes interessadas) que defendem uma melhor caracterização e o aumento da consciencialização para o risco de danos para o feto quando o valproato é utilizado durante a gravidez. Com base nestas consultas, ficou evidente que os especialistas estão cientes dos riscos discutidos, mas as informações não estão a chegar adequadamente aos doentes de um modo atempado e eficaz.

Além das medidas para aumentar a consciencialização para os riscos do valproato, as diferentes consultas dos especialistas forneceram recomendações claras para restringir a utilização do valproato. Forneceram igualmente experiência da prática clínica sobre o tratamento de mulheres que pretendem engravidar ou que estão grávidas. Em particular, foi fornecida experiência dos profissionais de saúde relativamente à descontinuação do valproato ou da mudança para outro tratamento. Para obter informações robustas adicionais sobre a mudança e a descontinuação do valproato, o PRAC solicitou a realização de um estudo observacional para identificar e avaliar as melhores práticas para a mudança do tratamento com valproato na prática 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

No que respeita à gravidez/planeamento familiar na epilepsia, o PRAC também salientou que um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções de tratamento alternativas. Devem ser envidados todos os esforços para mudar para o tratamento alternativo adequado antes da concepção, e antes da descontinuação da contraceção. Se não for possível mudar o tratamento, a mulher deve receber aconselhamento adicional sobre os riscos do valproato para o feto, a fim de apoiar a sua tomada de decisões informada no que respeita ao planeamento familiar.

Face ao acima exposto, o PRAC recomendou alterações à informação do medicamento, em particular contraindicar a sua utilização em mulheres em idade fértil que não cumpram as condições de um programa de prevenção da gravidez (PPG), e a comunicação aos profissionais de saúde através de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS). Em conformidade, será implementado um programa de prevenção da gravidez para prevenir a exposição ao valproato durante a gravidez, dado que a sua utilização está associada a um risco significativo de danos ao longo da vida. São necessárias medidas educacionais para garantir que os profissionais de saúde e os doentes são informados sobre os riscos associados ao valproato em mulheres grávidas e em mulheres em idade fértil, e sobre as medidas necessárias para minimizar o risco de exposição ao valproato durante a gravidez. O PRAC reitera que deve ser divulgada uma única versão dos materiais educacionais em cada Estado-Membro, quando apropriado. Os titulares das AIM são incentivados a colaborar e a associar-se às autoridades nacionais competentes para facilitar a divulgação do material educacional acordado.

O PRAC recomendou a melhoria de um guia do prescriptor para garantir que os prescritores do valproato estão cientes dos riscos associados à utilização deste medicamento em crianças do sexo feminino, em mulheres em idade fértil e em mulheres grávidas, e solicitou que os doentes sejam também adequadamente informados sobre estes riscos. O guia deve explicar o programa de prevenção da gravidez e as condições a cumprir antes do início do tratamento com valproato. Deve ser incluída pelo menos uma reavaliação anual da necessidade da terapia com valproato e a consideração de opções de tratamento alternativas em crianças do sexo feminino que já tiveram a primeira menstruação e em mulheres em idade fértil. Além disso, o guia deve familiarizar os prescritores com medidas-chave para mitigar os riscos associados à utilização do valproato em raparigas e mulheres expostas, utilizando o guia do doente e o formulário de reconhecimento de riscos. O guia do prescriptor deve incluir a recomendação de informar os pais de raparigas que tomam valproato sobre a necessidade de contactarem o seu especialista assim que a sua filha tiver a primeira menstruação, bem como informações sobre a necessidade de mudar o tratamento com valproato no planeamento da gravidez e sobre a necessidade de rever o formulário de reconhecimento de riscos e o cartão do doente, pelo menos uma vez por ano.

O PRAC recomendou a disponibilização de um cartão do doente em todos os Estados-Membros e para todos os doentes que recebem valproato. As informações no cartão do doente devem ser breves e concisas relativamente à eficácia do medicamento, mas devem igualmente informar sobre os efeitos nocivos para o feto quando o valproato é tomado durante a gravidez. Deve ser incluída a utilização de contraceção eficaz sem interrupção durante todo o curso do tratamento, bem como um alerta para a reavaliação anual. Devem ser também incluídos conselhos relativamente à não interrupção do tratamento, bem como à necessidade de contactar o médico em caso de planeamento ou suspeita de uma gravidez. Este cartão do doente deve ser fixado na embalagem exterior para servir como um alerta para a discussão entre o farmacêutico e o doente no momento da dispensa do medicamento.

O PRAC recomendou a melhoria e o desenvolvimento do guia do doente para crianças do sexo feminino, adolescentes e mulheres a quem o valproato está a ser prescrito. O guia do doente deve fornecer informações completas relativamente aos riscos para o feto devido à exposição *in utero* ao valproato e a substâncias relacionadas, os detalhes do programa de prevenção da gravidez para

evitar a exposição ao valproato durante a gravidez e as medidas necessárias em termos de gravidez ou da intenção de engravidar. Para fornecer informações adequadas, o guia deve ser adaptado a diferentes situações no tempo de vida de uma mulher e ser adequado à idade: a primeira prescrição, mulheres que continuam a receber tratamento com valproato e não planeiam engravidar, mulheres em idade fértil que continuam a receber tratamento com valproato e consideram engravidar, mulheres grávidas (gravidez não planeada) durante o tratamento contínuo com valproato. Este guia deve ser entregue ao doente.

O PRAC também reviu o formulário anual de reconhecimento de riscos, o qual deve ser utilizado e documentado por um especialista no início e durante cada revisão anual do tratamento com valproato.

Tendo em conta todas as evidências, bem como as áreas em que as informações são limitadas, o PRAC solicitou várias medidas para caracterizar melhor os riscos, aumentar a consciencialização para os riscos, restringir a utilização e medir a eficácia das medidas atualmente propostas. O estudo de utilização do medicamento (EUM) em curso deve ser adaptado e continuado para avaliar a eficácia das medidas atualizadas de minimização dos riscos, incluindo as condições do programa de prevenção da gravidez, e para caracterizar melhor os padrões de prescrição do valproato. Deve ser realizado um inquérito entre os profissionais de saúde para avaliar o seu conhecimento e comportamento no que respeita às novas restrições da informação do medicamento e se receberam a comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS) e os materiais educacionais, bem como outro inquérito entre os doentes para avaliar a receção dos materiais educacionais. Deve ser realizado um estudo de segurança pós-autorização (PASS) que utilize preferencialmente os dados dos registos existentes para caracterizar melhor a síndrome anticonvulsivante fetal em crianças com exposição ao valproato *in utero*, em comparação com outros antiepiléticos. Além disso, numa tentativa de aumentar o conhecimento sobre a associação entre a exposição paterna ao valproato e o risco de anomalias congénitas e de perturbações do desenvolvimento neurológico, incluindo o autismo na descendência, recomenda-se a realização de um estudo observacional retrospectivo. Adicionalmente, será realizado um estudo observacional para avaliar e identificar as melhores práticas para a descontinuação e mudança do tratamento com valproato.

Os titulares das AIM são fortemente incentivados a colaborar com as medidas solicitadas e a realizar estudos conjuntos.

Entre os pedidos de doentes e familiares que foram consultados estava a implementação de um alerta visual na embalagem exterior para alertar as mulheres sobre os danos para o feto e as aconselhar prontamente a utilizarem contraceção eficaz. O PRAC concordou que tal alerta visual na embalagem exterior é importante para alertar o doente sobre o risco e para incitar a consulta de um médico, e solicitou a inclusão de um alerta visual na embalagem exterior. Além da caixa de texto, poderá ser incluído um símbolo/pictograma, com as informações a serem adaptadas a nível nacional.

Tendo em conta as questões de segurança em discussão e todo o conjunto de condições para a minimização dos riscos que visam minimizar a exposição na gravidez, todos os titulares das AIM devem ter em vigor um plano de gestão dos riscos.

Os medicamentos continuarão a ser indicados na lista de monitorização adicional.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm substâncias relacionadas com o valproato.
- O PRAC considerou a totalidade dos dados apresentados para o valproato e substâncias relacionadas no que respeita aos riscos teratogénicos e do desenvolvimento neurológico, à utilização na prática clínica e à eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas. Isto incluiu as respostas enviadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado por escrito, bem como os resultados dos grupos de aconselhamento científico em neurologia e psiquiatria. Além disso, o PRAC considerou as opiniões das organizações de doentes, de famílias e cuidadores, bem como as opiniões dos profissionais de saúde numa audiência pública e numa reunião específica.
- O PRAC confirmou o risco conhecido de exposição intrauterina ao valproato e substâncias relacionadas, associado a um aumento do risco de perturbações do desenvolvimento e de anomalias congénitas na descendência. Não foram identificadas informações novas significativas relativamente a este risco.
- O PRAC concluiu que as medidas de minimização dos riscos em vigor não foram suficientemente eficazes para evitar a exposição *in utero* não intencional ao valproato e substâncias relacionadas em todas as indicações.
- O PRAC concluiu que as medidas de minimização dos riscos para os medicamentos que contêm valproato ou substâncias relacionadas devem ser reforçadas através de uma contra-indicação em todas as indicações (epilepsia, transtornos bipolares e profilaxia da enxaqueca) em mulheres/raparigas em idade fértil, a menos que sejam cumpridas as condições do programa de prevenção da gravidez.
- O PRAC considerou que o programa de prevenção da gravidez deve refletir que, na indicação de epilepsia, se uma mulher estiver a planear engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções de tratamento alternativas. Devem ser envidados todos os esforços para mudar para o tratamento alternativo adequado antes da conceção, e antes da descontinuação da contraceção. Se não for possível mudar o tratamento, a mulher deve receber aconselhamento adicional sobre os riscos do valproato para o feto, a fim de apoiar a sua tomada de decisões informada no que respeita ao planeamento familiar.
- Relativamente à sua utilização na gravidez para o tratamento da epilepsia, o PRAC concluiu que estes medicamentos são contra-indicados, a menos que não exista uma opção de tratamento alternativa adequada. No que respeita à sua utilização no tratamento de transtornos bipolares e na profilaxia da enxaqueca, estes medicamentos são contra-indicados na gravidez.
- Além disso, o PRAC recomendou outras alterações à informação do medicamento, tais como advertências e precauções de utilização e informações atualizadas sobre os riscos relacionados com a exposição durante a gravidez, para melhor informar os profissionais de saúde e os doentes.
- O PRAC concluiu igualmente que havia uma necessidade de atualizar os materiais educacionais destinados a informar plenamente os doentes e os profissionais de saúde sobre os riscos para o feto quando exposto ao valproato *in utero*, e de implementar algumas medidas adicionais de minimização dos riscos, nomeadamente um alerta visual na embalagem exterior, um cartão do doente e um formulário de reconhecimento, a fim de consciencializar para os riscos e para a necessidade de contraceção. O PRAC também recomendou estudos pós-autorização para avaliar a eficácia das medidas de minimização

dos riscos. Foram acordados os elementos principais de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, juntamente com os calendários para a sua distribuição.

- O PRAC também reviu as evidências científicas disponíveis sobre o risco de malformações e perturbações do desenvolvimento neurológico na descendência após a exposição paterna, bem como o risco de malformações e perturbações do desenvolvimento neurológico para a terceira geração de descendentes, tendo considerado que é necessário realizar mais investigações antes de se poderem retirar conclusões. O PRAC solicitou a realização de estudos pós-autorização.

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm substâncias relacionadas com o valproato permanece favorável, sob reserva das condições acordadas para as autorizações de introdução no mercado, e tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento e outras medidas de minimização dos riscos.

Consequentemente, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm substâncias relacionadas com o valproato.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CMDh reconhece a correspondência recebida de um titular da AIM (Laboratoires Aguettant, França) de medicamentos que contêm formulações injetáveis (via intravenosa; IV) de valproato e que solicitava uma maior clareza relativamente à implementação das atividades de farmacovigilância e das medidas de minimização dos riscos adotadas pelo PRAC para estas formulações IV indicadas para o tratamento temporário da epilepsia quando a administração por via oral não é possível.

O titular da AIM solicita que o CMDh esclareça a implementação do resultado do PRAC para formas injetáveis através de uma maior diferenciação das atividades de rotina/adicionais de minimização dos riscos a considerar para os medicamentos não injetáveis e aquelas igualmente aplicáveis aos medicamentos injetáveis.

Por conseguinte, o CMDh esclareceu que as alterações à informação do medicamento e as outras medidas de rotina para informar todos os profissionais de saúde e doentes relativamente ao risco para o feto quando o valproato é tomado durante a gravidez aplicam-se a todos os medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas, independentemente da via de administração. Além disso, todos os medicamentos devem ter em vigor um plano de gestão dos riscos.

Relativamente às seguintes medidas de minimização dos riscos, o CMDh esclareceu que:

No que respeita ao alerta visual da embalagem exterior, considera-se que é fundamental lembrar os profissionais de saúde de que o valproato não deve ser administrado a mulheres em idade fértil que não cumpram os requisitos do plano de prevenção da gravidez ou a doentes grávidas, iniciando assim uma discussão sobre os riscos do valproato com a doente. Isto pode ser particularmente importante, pois espera-se que os prescritores de formulações IV de valproato sejam diferentes dos prescritores habituais durante a implementação das medidas adicionais de minimização dos riscos. O alerta visual é considerado importante e deve ser implementado na embalagem exterior de qualquer formulação e apresentação de valproato.

No que respeita aos materiais educacionais (ou seja, o guia do prescriptor e o guia do doente), estes também são considerados relevantes para as formas injetáveis dos medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas, pelo que devem ser implementados. Com efeito, o guia do prescriptor fornecerá um alerta ao profissional de saúde relativamente às condições que se aplicam à administração de valproato (por exemplo, o plano de prevenção da gravidez), bem como à necessidade de discutir os riscos com a doente e verificar o seu estado de gravidez. Além disso, tendo em conta que as formulações IV de valproato serão provavelmente administradas por outros profissionais de saúde que não os médicos normalmente responsáveis pelo tratamento, é fundamental ter em vigor um guia do prescriptor e, por conseguinte, este guia será igualmente fornecido aos prescritores da formulação IV de medicamentos que contêm valproato. Para os doentes do sexo feminino, pode haver situações em que o tratamento com valproato é iniciado com a formulação IV (antes da alta da administração de valproato por via oral). Uma comunicação atempada das informações completas relativamente aos riscos do valproato é considerada essencial.

Relativamente à circulação da CDPS, todos os titulares das AIM são incentivados a colaborar no sentido de preparar e colocar em circulação uma única CDPS em cada Estado-Membro, e todos os

titulares das AIM de medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas devem participar na divulgação das informações, independentemente da via de administração do(s) seu(s) medicamento(s). As informações constantes na CDPS relativamente aos riscos e às novas contraindicações e a outras medidas de minimização dos riscos aplicam-se a todas as formulações.

No que respeita ao cartão do doente, o CMDh esclarece que as informações destinam-se a atuar como um alerta para a utilização do valproato a longo prazo. Dado que as formulações injetáveis são indicadas apenas para utilização a curto prazo, é muito provável que o cartão do doente tenha um valor limitado. Além disso, este cartão do doente deve ser fixado na embalagem dos medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas, e deve servir como um alerta adicional durante a dispensa. Nos casos de doentes cujo tratamento é iniciado com formulações IV de valproato e que depois mudam para formas orais de medicamentos que contêm valproato, o cartão do doente será divulgado no momento da dispensa dos medicamentos que contêm valproato para administração por via oral. Por conseguinte, considera-se que o cartão do doente não é necessário para formulações injetáveis que contenham valproato e substâncias relacionadas.

O formulário anual de reconhecimento de riscos para as formulações injetáveis de valproato e substâncias relacionadas tem como objetivo atuar como um alerta periódico e um reconhecimento dos riscos do valproato para mulheres em idade fértil. Dado que as formulações injetáveis estão indicadas para utilização a curto prazo e com uma duração de tratamento curta, este formulário anual de reconhecimento de riscos não é considerado relevante e, por conseguinte, não é aplicável. Por último, dado que os doentes passarão eventualmente para a forma não injetável de valproato, considera-se que a revisão anual será realizada como parte das MMR recomendadas para o tratamento oral, onde será então utilizado o formulário anual de reconhecimento de riscos. Consequentemente, o formulário anual de reconhecimento de riscos não é necessário para as formulações injetáveis.

No que respeita às outras atividades de farmacovigilância e aos estudos necessários para investigar mais aprofundadamente os potenciais riscos associados aos medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas, bem como para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos, o CMDh esclareceu que estes estudos não seriam relevantes para os medicamentos injetáveis, uma vez que a informação que poderia ser recolhida para estes medicamentos seria limitada e pouco significativa face à curta duração da utilização, frequentemente em situações de urgência e apenas quando as formulações orais não podem ser administradas. Por conseguinte, o estudo PASS adaptado relativamente à utilização do medicamento, os dois inquéritos direcionados a profissionais de saúde e doentes, o PASS dos registos para caracterizar a síndrome anticonvulsivante fetal em crianças expostas *in utero* a medicamentos antiepiléticos, o estudo observacional retrospectivo sobre a associação entre a exposição paterna ao valproato e o risco de anomalias congénitas e de perturbações do desenvolvimento neurológico, incluindo o autismo na descendência, e o estudo observacional para avaliar e identificar as melhores práticas para a descontinuação e mudança do tratamento com valproato não são aplicáveis às formulações injetáveis.

Conclusão geral

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm substâncias relacionadas com o valproato permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e às condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm substâncias relacionadas com o valproato.