

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC para o relatório final do Estudo de segurança pós-autorização (PASS) não intervencional imposto, uma extensão do estudo de utilização de medicamentos (DUS ext.) para avaliar o impacto das medidas de minimização do risco (MMR) e do programa de prevenção da gravidez (PPG) em mulheres em idade fértil (MIF) na Europa, utilizando bases de dados, para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa valproato e abrangido(s) pelo relatório final do PASS, as conclusões científicas são as seguintes:

Os resultados do DUS ext. complementaram os resultados do inquérito a profissionais de saúde (PS) e a doentes (avaliado no âmbito do procedimento número EMEA-H-N-PSR-J-0036), demonstrando que, apesar do conhecimento dos riscos e das condições de prescrição, os médicos continuaram a reportar a prescrição de valproato a crianças do sexo feminino e a MIF, mesmo quando existem opções terapêuticas alternativas disponíveis, ou a MIF que não utilizam contraceção eficaz.

O PRAC considerou que, de uma perspetiva regulamentar, as medidas adicionais de minimização do risco (MMRa) atualmente implementadas estão atualizadas, são completas, foram testadas junto dos utilizadores e são adaptadas a todos os grupos relevantes de PS e doentes. Por conseguinte, não se justifica neste momento qualquer atualização das MMRa do valproato ou da estratégia de minimização do risco.

Além disso, o PRAC transmitiu que são necessários esforços regulamentares adicionais, para além do estudo qualitativo de categoria 3 em curso, conduzido com o objetivo de obter contributos sobre as potenciais razões e barreiras para a adoção efetiva do PPG do valproato na prática clínica. Os resultados deste estudo, inicialmente esperados para o 3.º trimestre de 2026 e agora adiados para o 4.º trimestre de 2027, são necessários para reavaliar as MMRa atuais e a estratégia global de minimização do risco do valproato.

É, portanto, necessário um seguimento do DUS ext. até ao 3.º/4.º trimestre de 2024 (no mínimo) ou (idealmente) 2025, dependendo da exequibilidade do estudo e da data limite para a submissão dos resultados finais do estudo, de modo a permitir uma avaliação atempada antes ou em paralelo com os resultados do estudo qualitativo de categoria 3. Deverão igualmente ser fornecidas análises de tendências para monitorizar as alterações ao longo do tempo desde o período pré-implementação do DUS ext. atual.

Tendo em conta as limitações relativas à medição da conformidade com o PPG, o PRAC concordou que o seguimento deste DUS ext. (também um estudo de categoria 3) pode centrar-se principalmente nos padrões de utilização em MIF e na análise de gravidezes expostas. Adicionalmente, o PRAC solicitou ao(s) titular(es) da AIM que propusesse(m) um estudo DUS ext. que monitorizasse continuamente a eficácia do PPG, com foco nos padrões de utilização em MIF e nas taxas de incidência de gravidezes expostas. Tal PASS deverá ser planeado para um período mais longo, de modo a permitir uma monitorização contínua do desempenho do PPG e a fornecer dados sobre resultados importantes do PPG em intervalos de tempo regulares. Para os objetivos/endpoints relacionados com a monitorização da conformidade com os elementos do PPG, o PRAC transmitiu que estes devem ser restringidos/reajustados aos países/elementos que possam ser medidos de forma fiável, e centrar-se nos padrões de utilização em MIF e nas taxas de incidência de gravidezes expostas e nos elementos-chave do PPG, para:

- Descrever a utilização de valproato em MIF por país, por indicação e tipo de utilizador.
- Fornecer a proporção de MIF com utilização prévia de medicação por país, por indicação e tipo de utilizador.
- Fornecer as taxas de incidência de gravidezes expostas ao valproato (incluindo mulheres que iniciam valproato durante a gravidez) por país, por indicação e tipo de utilizador (prevalente e

incidente). Deverão igualmente ser fornecidas as proporções de mulheres que continuam e que interrompem o valproato durante a gravidez.

- Fornecer as características das gravidezes expostas (características demográficas, indicação de utilização [epilepsia, perturbação bipolar, outras], utilização de medicação prévia para as indicações do valproato antes do início do valproato) nos países onde estejam disponíveis gravidezes expostas em número suficiente.

O protocolo do estudo DUS ext. de categoria 3 deverá ser submetido para avaliação pelo PRAC no prazo de 6 meses após a conclusão do procedimento atual. O(s) titular(es) da AIM deverá(ão) considerar e incluir Estados-Membros (EM) adicionais da UE neste estudo, de modo a fornecer uma visão mais representativa das taxas de incidência de gravidezes expostas ao valproato nos países da UE. Em sentido contrário, os dados do Reino Unido (RU) poderão não ser necessários, dado tratar-se de uma jurisdição fora da UE e onde foi implementado um tipo diferente de MMR. A implementação de um protocolo do estudo a longo prazo seria útil para garantir uma monitorização focada sem exigir aprovações reiteradas dos protocolos por parte das Comissões de Ética.

O CMDh concorda com as conclusões científicas formuladas pelo PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas aos resultados do estudo para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa valproato e abrangido(s) pelo relatório final do PASS, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) acima mencionado(s) se mantém inalterado, na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos produtos abrangidos por este relatório final do PASS devem ser alterados.

Anexo II

Condições relativas à(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Alterações a efetuar às condições da(s) autorização(ões) de introdução no mercado de medicamento(s) contendo a substância ativa valproato abrangido(s) pelo relatório final do PASS não intervencional imposto

O(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) eliminar a(s) seguinte(s) condição(ões) (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~).

Os titulares da AIM de medicamentos com substâncias relacionadas com o valproato deverão realizar um estudo de utilização de medicamentos para avaliar a eficácia das novas medidas de minimização do risco e para caracterizar melhor os padrões de prescrição do valproato. Os titulares da AIM são encorajados a prolongar o estudo de utilização de medicamentos (DUS) em curso. Protocolo a submeter em conformidade com o artigo 107.º N, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE:	No prazo de 6 meses após o acordo do CMDh/decisão da Comissão.
O primeiro relatório intercalar deverá ser submetido ao PRAC:	No prazo de 12 meses após a aprovação do protocolo do estudo.
Os relatórios intercalares subsequentes deverão ser submetidos ao PRAC de 6 em 6 meses durante os primeiros 2 anos	No prazo de 48 meses após a aprovação do protocolo do estudo
O relatório final do estudo deverá ser submetido ao PRAC:	

Anexo III

Calendário para a implementação desta posição

Calendário para a implementação da posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2026
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	7 de setembro de 2026
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	5 de novembro de 2026