

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 sobre os relatórios de segurança (RPS) para o ácido valpróico, valproato de sódio, valproato de pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato de bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre malformações oculares durante a exposição no útero provenientes da literatura e de notificações espontâneas, o PRAC considera estabelecida uma relação casual entre o valproato e a má formação ocular. Foram identificados 23 casos de dobras retinianas/ rosetas retinianas/ coloboma retiniano e coloboma em crianças expostas ao valproato no útero. Todos os casos eram graves. Na maioria dos casos, o valproato foi usado em monoterapia e a dose diária de valproato usada pelas mães não excedeu o intervalo de dosagem terapêutica. Em 22 dos 23 (95.7%) casos foram reportadas malformações congénitas associadas, incluindo 13 casos de síndrome de anticonvulsivo fetal. As narrativas fornecidas para os 23 casos indicam que 18 dos casos ocorreram em crianças com dimorfismo/dimorfismo facial. O PRAC conclui que a informação de produto (secção 4.6 do RCM e secção 2 do FI) de produtos que contêm valproato deve ser alterada em conformidade.

Adicionalmente, com base nos dados disponíveis, incluindo 2 casos que notificam quanto aos níveis de valproato sérico e falta de controlo de convulsões quando o valproato é administrado em doentes a fazer hemodiálise, o PRAC considera a evidência acumulada suficiente para incluir um aviso na secção 4.2 do RCM para doentes com insuficiência renal em fase terminal que podem experienciar uma falta de efeito do fármaco quando fazem hemodiálise.

Para além disso, em linha com a informação que consta na secção 5.3 no RCM de outros AED, o PRAC concorda em incluir informação sobre alterações ao nível testicular com o uso de valproato em animais laboratoriais adultos e juvenis.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas ao ácido valpróico, valproato de sódio, valproato de pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato de bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio o CMDh considera que o perfil risco-benefício do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ácido valpróico, valproato de sódio, valproato de pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato de bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas à informação do produto.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm ácido valpróico, valproato de sódio, valproato de pivoxil, valproato semisódico, valpromida, valproato de bismuto, valproato de cálcio, valproato de magnésio estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

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

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

• Secção 4.6

A exposição intra-uterina ao valproato também pode resultar em deficiência auditiva ou surdez devido a malformações do ouvido e / ou nariz (efeito secundário) e / ou toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Os resultados não foram reportados para todos os casos. Quando os resultados foram reportados, a maioria dos casos não recuperou.

A exposição intra-uterina ao valproato pode resultar em malformações oculares (incluindo colobomas, microftalmia) que foram reportados em conjunto com outras malformações congénitas. Estas malformações oculares podem afetar a visão.

FI secção 2:

Riscos do valproato quando tomado durante a gravidez (independentemente da doença para a qual o valproato é utilizado)

- Fale com o seu médico imediatamente se está a pensar engravidar ou se está grávida.
- O valproato apresenta risco se for tomado durante a gravidez. Quanto mais elevada for a dose, maiores os riscos, mas todas as doses têm um risco.
- Pode causar sérios defeitos congénitos e pode afetar a forma como a criança se desenvolve à medida que cresce. Os defeitos congénitos ~~nascença~~ **reportados com maior frequência** ~~que foram reportados~~ incluem espinha bífida (onde os ossos da coluna vertebral não estão desenvolvidos devidamente); malformações faciais e cranianas; malformações do coração, do rim, do trato urinário e dos órgãos sexuais; defeito dos membros **e malformações múltiplas associadas, afetando vários órgãos e partes do corpo. Defeitos congénitos podem resultar em deficiências que podem ser graves.**
- Foram reportados problemas auditivos ou surdez em crianças expostas a valproato durante a gravidez.
- **Foram reportadas malformações oculares em associação com outras malformações congénitas em crianças expostas ao valproato durante a gravidez. Estas malformações oculares podem afetar a visão.**
- Se tomar valproato durante a gravidez tem um risco maior em relação às outras mulheres grávidas de ter uma criança com defeitos congénitos que requerem tratamento médico. [...].

Resumo das Características do Medicamento

• Secção 4.2

Em doentes com insuficiência renal.

Em doentes com insuficiência renal pode ser necessário diminuir a dosagem, ou aumentar a dosagem em doentes em hemodiálise. <substância ativa> é dialisável (ver secção 4.9). A

dosagem deve ser modificada de acordo com a monitorização clínica do doente (ver secção 4.4)

FI secção 3. Como <tomar> X

Doentes com problemas renais

O seu médico pode decidir ajustar a sua dose.

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 5.3

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foi reportada degeneração testicular/atrofia ou anomalias na espermatogénese e um decréscimo no peso testicular em ratos e cães adultos após a administração de doses de 1250 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respetivamente.

Em ratos jovens, foi observado um decréscimo no peso testicular apenas com doses que excedem a dose máxima tolerada (a partir de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem mudanças histopatológicas associadas. Não se verificaram efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). Com base nestes dados, animais jovens não foram considerados mais suscetíveis a alterações testiculares do que os adultos. A relevância destas alterações testiculares na população pediátrica é desconhecida.

Num estudo de fertilidade em ratos, o valproato em doses até 350 mg/kg/dia não alterou a capacidade reprodutiva masculina. No entanto, a infertilidade masculina foi identificada como um efeito indesejável em humanos (ver secções 4.6 e 4.8).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2021
Transmissão às Autoridade Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	28 novembro 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	27 janeiro 2022