

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado sujeitas a condições e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CMD(h) considerou a seguinte recomendação do PRAC relativa a medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas:

1. - Recomendação do PRAC

Resumo global da avaliação científica do PRAC

O PRAC analisou todos os dados disponíveis de estudos pré-clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada, notificações espontâneas, bem como as opiniões de peritos relevantes (ou seja, em neurologia, psiquiatria, neuropsiquiatria infantil, obstetrícia, etc.) sobre a segurança e eficácia do valproato e substâncias relacionadas em crianças do sexo feminino, mulheres que possam engravidar e mulheres grávidas. Além disso, as opiniões de doentes, famílias e cuidadores e a opinião dos profissionais de saúde a respeito das implicações, da compreensão e da consciência dos riscos associados com a exposição *in utero* ao valproato foram tidas em consideração na recomendação.

A revisão confirma os já conhecidos riscos teratogénicos associados com o uso de valproato em mulheres grávidas. Os dados derivados de uma meta-análise (que incluiu estudos de registos e de coorte) demonstrou que 10,73 % dos filhos de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofrem de malformações congénitas (IC 95 %: 8,16 -13,29)¹. Trata-se de um maior risco de grandes malformações do que o da população geral, para a qual o risco é de cerca de 2-3 %. O risco depende da dose, mas não é possível estabelecer uma dose limiar abaixo da qual não existe risco. A incidência de risco parece ser maior com valproato do que com outros antiepiléticos.

Os dados disponíveis mostram uma incidência aumentada de pequenas e grandes malformações em crianças filhas de mães tratadas com valproato e substâncias relacionadas durante a gravidez. Os tipos mais comuns de malformações incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, lábio leporino e palato fendido, cranioestenose, defeitos cardíacos, renais e urogenitais, defeitos dos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e anomalias múltiplas envolvendo vários sistemas corporais.

Os dados demonstraram que a exposição ao valproato *in utero* pode ter efeitos adversos a nível do desenvolvimento mental e físico dos bebés expostos. O risco parece ser dependente da dose, mas não é possível estabelecer uma dose limiar abaixo da qual não existe risco com base nos dados disponíveis. O período gestacional de risco exato para estes efeitos é incerto e não se pode excluir a possibilidade de um risco ao longo de toda a gravidez. Os estudos em crianças de idade pré-escolar expostas *in utero* ao valproato mostram que até 30-40 % sofrem atrasos no desenvolvimento inicial como começar a falar e a andar mais tarde, menores capacidades intelectuais, fracas aptidões a nível da linguagem (falar e compreender) e problemas de memória^{2,3,4,5}.

¹ Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011;96(7):643-7.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças de idade escolar (6 anos) com antecedentes de exposição ao valproato *in utero* foi em média 7-10 pontos inferior ao das crianças expostas a outros antiepiléticos. Embora não se possa excluir o papel de fatores de confundimento, existem resultados em crianças expostas ao valproato que indicam que o risco de diminuição intelectual poderá ser independente do QI materno⁶.

Os dados relativos aos resultados de longo prazo são limitados.

Os dados disponíveis mostram que crianças expostas ao valproato *in utero* têm um risco aumentado de perturbações do espectro do autismo (aproximadamente três vezes) e autismo infantil (aproximadamente cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. É sugerido por dados limitados que as crianças expostas ao valproato *in utero* poderão ter uma maior probabilidade de desenvolver sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)^{7,8,9}.

O PRAC referiu que o valproato é considerado um medicamento eficaz no tratamento da epilepsia e de episódios maníacos na doença bipolar, doenças graves que podem constituir risco de vida caso não sejam adequadamente controladas. Com base nos dados clínicos e também nas opiniões dos peritos relevantes concluiu-se que o valproato deverá permanecer uma opção para os doentes do sexo feminino, mas deverá ser reservado para situações em que se experimentaram outras alternativas de tratamento sem sucesso. Por conseguinte, o PRAC concluiu que o valproato e substâncias relacionadas não deverão ser utilizados em crianças do sexo feminino, mulheres que possam engravidar e mulheres grávidas para o tratamento de epilepsia e episódios maníacos na doença bipolar a menos que os tratamentos alternativos sejam ineficazes ou não tolerados.

O PRAC notou que, em alguns Estados-Membros, o valproato está autorizado para a prevenção de ataques de enxaquecas. Dados os riscos do uso de valproato durante a gravidez e as alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento de ataques agudos de enxaquecas, o PRAC concluiu que na profilaxia de ataques de enxaqueca o valproato deverá ser contraindicado na gravidez ou em mulheres que possam engravidar e que não utilizem métodos contraceptivos eficazes.

O PRAC fez ainda referência às preocupações levantadas pelos doentes relativamente à falta de consciencialização sobre os riscos associados com a exposição *in utero* ao valproato. O PRAC concordou que uma informação apropriada direcionada aos profissionais de saúde e aos doentes é essencial para assegurar uma compreensão integral dos riscos e que deverão ser implementados materiais apropriados.

A este respeito, o PRAC recomendou alterações à informação do medicamento, incluindo reforço do texto para refletir o conhecimento atual dos riscos de perturbações do desenvolvimento e anomalias congénitas, e comunicação aos profissionais de saúde através de uma comunicação direta ao profissional de saúde. Além disso, o PRAC recomendou a implementação de materiais educacionais para assegurar que os profissionais de saúde e os doentes são informados sobre os riscos associados com o valproato em mulheres grávidas e mulheres que possam engravidar e sobre as medidas necessárias para minimizar os riscos. Esses materiais incluem um guia do prescritor, folheto do doente e informação para assegurar a compreensão e consciencialização dos prescritores e dos doentes sobre os riscos.

⁶ Meador KJ et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

O PRAC também impôs um estudo de utilização do medicamento para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos e para caracterizar melhor os padrões de prescrição do valproato.

Fundamentos para a alteração dos termos de autorização de introdução no mercado

Considerando que

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas.
- O PRAC teve em conta a totalidade dos dados apresentados relativos à segurança e eficácia em crianças do sexo feminino, mulheres que possam engravidar e mulheres grávidas tratadas com valproato e substâncias relacionadas, incluindo as respostas enviadas pelos titulares da autorização de introdução no mercado por escrito e numa exposição oral, bem como o resultado do grupo consultivo científico em neurologia. Além disso, o PRAC considerou as opiniões de doentes, famílias e cuidadores e as opiniões de profissionais de saúde relativas à compreensão e à consciencialização dos riscos associados com a exposição *in utero* ao valproato.
- O PRAC considerou que a exposição intrauterina a valproato e substâncias relacionadas está associada com um risco aumentado de perturbações do desenvolvimento na descendência. O PRAC também confirmou o risco conhecido de anomalias congénitas.
- O PRAC concluiu que o valproato e substâncias relacionadas não deverão ser utilizados em crianças do sexo feminino, mulheres que possam engravidar e mulheres grávidas a menos que os tratamentos alternativos sejam ineficazes ou não tolerados nas seguintes indicações:
 - Tratamento de crises epiléticas generalizadas primárias, crises epiléticas generalizadas secundárias e crises epiléticas parciais;
 - Tratamento de episódios maníacos na doença bipolar quando o lítio é contraindicado ou não tolerado. Poderá ser considerada a continuação do tratamento após um episódio maníaco em doentes que responderam ao valproato para a mania aguda.
- O PRAC concluiu que o valproato e substâncias relacionadas deverão ser contraindicados na profilaxia de ataques de enxaquecas na gravidez e em mulheres que possam engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com valproato.
- O PRAC recomendou alterações adicionais à informação do medicamento, tais como advertências e precauções e informação atualizada sobre os riscos relacionados com a exposição durante a gravidez para informar melhor os profissionais de saúde e as mulheres.
- O PRAC também concluiu que existia uma necessidade de mais medidas de minimização dos riscos, tais como materiais educacionais com o objetivo de informar melhor os doentes e os profissionais de saúde sobre os riscos e um estudo de utilização do medicamento para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos propostas. Foram acordados os elementos nucleares de uma comunicação direta ao profissional de saúde, conjuntamente com o calendário para a sua distribuição.

Por conseguinte, o PRAC recomenda a alteração aos termos de Autorização de Introdução no Mercado para medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas referidas no Anexo I, para os quais as secções relevantes do resumo das características do medicamento e o folheto informativo são apresentadas no Anexo III da recomendação do PRAC.

O Comité, em consequência, concluiu que a relação risco-benefício de medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas permanece favorável sujeita às condições das autorizações de

introdução no mercado e tendo em consideração as alterações à informação do medicamento, quando aplicável, e outras medidas de minimização dos riscos recomendadas.

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

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMD(h) concordou com as conclusões científicas globais e com os fundamentos para a recomendação. Contudo, o CMD(h) realçou que o procedimento de consulta se focou nos riscos associados com valproato e substâncias relacionadas em mulheres grávidas e mulheres que possam engravidar; a relação risco-benefício de valproato e substâncias relacionadas foi avaliada apenas nesta subpopulação e não na população geral de doentes para todas as indicações.

O CMD(h) considerou que o calendário para o envio do protocolo do estudo de utilização do medicamento deverá ser alargado para permitir aos titulares da AIM efetuarem um estudo pós-autorização conjunto (ver Anexo IV). Além disso, o CMD(h) clarificou que o estudo deverá ser realizado em mais de um Estado-Membro.

O CMD(h) também propôs um novo calendário para a circulação da CDPS para que fique disponível para os recetores relevantes o mais rapidamente possível.

O CMD(h) incluiu uma clarificação sobre a população afetada pelas recomendações pois também são aplicáveis a adolescentes do sexo feminino (idades entre 12 e 16-18 anos) de acordo com a classificação etária da população pediátrica ICH E11¹⁰.

O CMD(h) incluiu uma clarificação no resumo das características do medicamento sobre o uso de formulação de libertação prolongada para evitar elevadas concentrações plasmáticas máximas.

O CMD(h) também considerou a necessidade de rever a primeira parte do folheto informativo por motivos de clareza. As afirmações anteriores que advertiam sobre os riscos associados com o valproato durante a gravidez foram resumidas e incluídas num quadro retangular. Este segue o formato utilizado no resumo das características do medicamento.

Foram também introduzidas pequenas alterações editoriais no resto da informação do medicamento para maior clareza.

Acordo do CMD(h)

O CMD(h), tendo considerado a recomendação do PRAC datada de 9 de outubro de 2014 nos termos do n.º 1 e n.º 2 do artigo 107.º da Diretiva 2001/83/CE, concordou com a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contêm valproato e substâncias relacionadas para os quais as secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo são apresentadas no Anexo III e sujeitas às condições apresentadas no Anexo IV.

O calendário para a implementação do acordo é apresentado no Anexo V.

¹⁰ ICH. Investigação Clínica de Medicamentos na População Pediátrica E11. Versão Degrau (Step) 4 atual datada de julho de 2000.