Octombrie 2018

▼Medicamentele care conţin valproat şi derivaţi:
Noi restricţii de administrare; aplicarea Programului de prevenire a sarcinii

Stimate profesionist din domeniul sănătăţii,

De comun acord cu Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) şi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru medicamentele care conţin valproat şi/sau derivaţi doresc să vă informeze asupra **existenţei unor noi contraindicaţii importante, întărirea de atenţionări şi măsuri pentru a preveni expunerea la valproat în timpul sarcinii.**

Rezumat

- Valproatul nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente şi femei aflate la vârsta fertilă, decât dacă alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate.
- Copiii expuşi *in utero* la valproat prezintă un risc crescut de apariţie a tulburărilor de dezvoltare (în până la 30-40% din cazuri) şi a malformaţiilor congenitale (în aproximativ 10% din cazuri).
- În ceea ce priveşte utilizarea în sarcină şi la femeile aflate la vârsta fertilă, se aplică noi contraindicaţii:
  - În cazul epilepsiei
    - utilizarea valproatului este contraindicată în sarcină, cu excepţia cazului în care nu există o alternativă adecvată de tratament
    - utilizarea valproatului este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, dacă nu sunt îndeplinite condiţiile prevăzute în Programul de prevenire a sarcinii (enumerate mai jos)
  - În cazul tulburării bipolare şi migrenei
    - utilizarea valproatului este contraindicată în sarcină
    - utilizarea valproatului este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, dacă nu sunt respectate condiţiile prevăzute în Programul de prevenire a sarcinii (enumerate mai jos).
- În cazul femeilor aflate la vârsta fertilă care utilizează valproat, este posibil să fie necesară reevaluarea tratamentului pentru a stabili dacă sunt respectate condiţiile prevăzute în Programul de prevenire a sarcinii (enumerate mai jos).

Elemente cheie ale Programului de prevenire a sarcinii:

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că:

- în fiecare caz în parte, trebuie analizate circumstanțele individuale, cu implicarea pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul acesteia, a discuta opțiunile terapeutice și pentru a asigura faptul că pacienta înțelege riscurile și măsurile care trebuie luate pentru a reduce la minimum aceste riscuri.
- se evaluează riscul potențial de sarcină pentru toate pacientele.
- pacienta a înțeles și a luat la cunoștință despre riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică, inclusiv amploarea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat *in utero*.
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul acestuia, ori de câte ori este nevoie.
- pacienta este sfătuită în ceea ce privește contracepția și este capabilă să se conformeze necesității de a utiliza mijloace eficace de contracepție, fără întrerupere, pe întreaga durată a tratamentului cu valproat.
- pacienta înțelege necesitatea reevaluării periodice a tratamentului (cel puțin anuală) de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a epilepsiei/tulburării bipolare/migrenei.
- pacienta înțelege necesitatea de a se adresa medicului imediat ce intenționează să rămână gravidă, asigurându-se astfel o discuție în timp util și schimbarea tratamentului cu unul alternativ înainte de concepție și înainte de renunțarea la măsurile contraceptive.
- pacienta înțelege necesitatea de a se adresa imediat medicului său în caz de sarcină.
- pacienta a primit *Ghidul pacientei*.
- pacienta a confirmat înțelegerea riscurilor și precauțiilor necesare asociate cu utilizarea valproatului (*Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor*).

Aceste condiții sunt valabile și în cazul femeilor care nu sunt active din punct de vedere sexual, cu excepția situației în care medicul prescriptor consideră că există argumente ferme care să indice absența riscului de apariție a sarcinii.

Instrucțiuni mai detaliate legate de următoarele subiecte sunt oferite în Anexa 1 a acestei comunicări:

- utilizarea valproatului la copiii de sex feminin și adolescente,
- necesitatea de a exclude prezența unei sarcini înainte de inițierea tratamentului cu valproat,
- utilizarea de metode contraceptive eficace,
- evaluarea anuală a tratamentului de către un medic specialist,
- utilizarea formularului anual de luare la cunoștință a riscurilor (la inițierea tratamentului și cu ocazia reevaluării tratamentului, cel puțin anual),
- modalitatea de gestionare a tratamentului cu valproat în momentul planificării unei sarcini și pe parcursul acesteia,
- măsuri specifice pe care farmacistul trebuie să le ia, cum este furnizarea cardului pentru pacientă.

Informațiile despre produs ale tuturor medicamentelor care conțin valproat vor fi actualizate corespunzător.

Materiale educaționale

Pentru a veni în ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății și al pacientelor, astfel încât să fie evitată expunerea la valproat pe durata sarcinii, precum și pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății și pacientele/persoanele care le îngrijesc asupra riscurilor legate de utilizarea valproatului și asupra condițiilor de utilizare, se vor distribui următoarele materiale: *Cardul pacientei* (aplicat pe ambalajul secundar), *Ghidul pacientei*, *Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor* și *Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în îngrijirea femeilor aflate la vârsta fertilă, care utilizează valproat.*

Ghidul pacientei și *Cardul pacientei* trebuie înmânate tuturor femeilor aflate la vârsta fertilă, care utilizează valproat. La momentul inițierii tratamentului și cu ocazia fiecărei reevaluări anuale a tratamentului cu valproat, realizată de către un medic specialist, trebuie utilizat un *Formular anual de luare la cunoștință a riscurilor.*

Informații generale

În anul 2014, atenționările și restricțiile în utilizarea medicamentelor care conțin valproat la femei, adolescente și copii de sex feminin au fost întărite, pentru a reduce la minimum riscul de apariție a malformațiilor și a problemelor de dezvoltare la copiii expuși la valproat *in utero*. În prezent, experții în probleme de siguranță ai EMA din Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC), au revizuit impactul acestor măsuri, ca urmare a preocupărilor privind insuficienta eficacitate în creșterea conștientizării și reducerea corespunzătoare a utilizării de valproat în timpul sarcinii. PRAC a găsit bine întemeiate aceste preocupări, adoptând prin urmare noi măsuri.

Riscul de evoluție anormală a sarcinii

Utilizarea de valproat este asociată cu un risc de evoluție anormală a sarcinii proporțional cu doza, indiferent dacă este administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Datele sugerează că, în cazul utilizării valproatului în tratamentul epilepsiei în asociere cu alte medicamente, riscul de evoluție anormală a sarcinii este mai ridicat decât la administrarea în monoterapie.

- Riscul de apariție a malformațiilor congenitale este de aproximativ 10%, în timp ce studiile efectuate la copii preșcolari expuși *in utero* la valproat arată că până la 30-40% dintre aceștia au întârzieri în dezvoltare în primii ani ai copilăriei, cum sunt întârzieri în achiziția vorbirii și a mersului, prezentând abilități intelectuale mai scăzute, tulburări de vorbire și probleme de memorie. [1,2,3,4]
- Coeficientul de inteligență (IQ) măsurat într-un studiu efectuat la copii cu vârsta de 6 ani care aveau antecedente de expunere la valproat *in utero* a fost în medie cu 7-10 puncte mai mic decât cel al copiilor expuși la alte medicamente antiepileptice. [5]
- Datele disponibile arată că expunerea copiilor la valproat *in utero* este asociată cu un risc crescut de a fi diagnosticați cu tulburări din spectrul autist (aproximativ de trei ori mai mare) și autism diagnosticat în copilărie (de aproximativ cinci ori mai mare), comparativ cu populația generală.

---

[1] *Meador K, Reynolds MW, Crean S, 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, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. Epilepsy Behav 2009; 15(3):339-43.*

[3] *Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology 2008; 71(23):1923-4.*

[4] *Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011 July; 96(7):643-7*

[5] *Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013; 12(3):244-52.*

- Date limitate sugerează că expunerea copiilor la valproat *in utero* îi face mai susceptibili la apariţia simptomelor tulburării hiperkinetice cu deficit de atenţie (ADHD) .[6,7,8]

Apel la raportarea reacţiilor adverse

Este important să raportaţi orice reacţie adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor care conţin valproat (valproat de sodiu sau/şi acid valproic) către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană, utilizând formularele de raportare spontană disponibile pe pagina web a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secţiunea „Raportează o reacţie adversă".

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr.48, sector 1
011478 - Bucureşti
Tel:+4 0757 117259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacţiile adverse suspectate se pot raporta şi către reprezentanţele locale ale deţinătorilor autorizaţiilor de punere pe piaţă (DAPP), la următoarele date de contact:

DAPP	Medicament	Email	Telefon	Fax
Sanofi Romania SRL	Depakine, Depakine Chrono	pv.ro@sanofi.com	021 317 31 36	021 317 31 34
Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.	Convulex	office@gl-pharma.ro	021 337 49 78	021 335 15 55
Desitin Arzneimittel GmbH	Orfiril Long	farmacovigilenta@desitin.ro	021 252 34 81	021 318 29 09
Arena Group S.A	Valepil	contact@arenagroup.ro	021 322 24 21	021 321 62 97

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă.

Coordonatele de contact ale reprezentanţelor locale ale Deţinătorilor de autorizaţie de punere pe piaţă

Pentru întrebări şi informaţii suplimentare vă rugăm să contactaţi:

DAPP/ Reprezentant al DAPP	Medicament	Adresa	Email	Telefon	Fax
Sanofi Romania SRL	Depakine, Depakine Chrono	Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9, sector 2, Bucureşti	pv.ro@sanofi.com	021 317 31 36	021 317 31 34

[6] *Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013; 309(16):1696-703.*
[7] *Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy Behav 2013; 29(2):308-15.*
[8] *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*

DAPP/ Reprezentant al DAPP	Medicament	Adresa	Email	Telefon	Fax
Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H./ G.L. Pharma Reprezentanța pentru România	Convulex	Str. Sevastopol nr. 17C, corp A, et. 2, ap.6, sector 1, Bucuresti	office@gl-pharma.ro	021 337 49 78	021 335 15 55
Desitin Arzneimittel GmbH/ DESITIN PHARMA S.R.L.	Orfiril Long	Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102, Sector 1, 010991 București	farmacovigilenta@desitin.ro	021 252 34 81	021 318 29 09
Arena Group S.A	Valepil	Str. Stefan Mihaileanu nr 31, sect 2, 024022 Bucuresti	contact@arenagroup.ro	021 322 24 21	021 321 62 97

Anexa 1 - Informații suplimentare despre Programul de prevenire a sarcinii

Anexa 1 - Informații suplimentare despre Programul de prevenire a sarcinii

Următoarele informații trebuie citite împreună cu condițiile prevăzute în Programul de prevenire a sarcinii care sunt enunțate în comunicare.

Copii de sex feminin și adolescente

- Tratamentul cu valproat nu trebuie prescris copiilor de sex feminin și adolescentelor sau femeilor aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată de tratament.
- Medicii prescriptori trebuie să se asigure că părinții/tutorii copiilor de sex feminin și adolescentelor care utilizează valproat înțeleg că trebuie să se adreseze medicului specialist imediat ce apare menarha.
- Medicul prescriptor trebuie să se asigure că părinților/tutorilor adolescentelor care au avut menarhă le sunt furnizate informații complete despre riscurile de apariție a malformațiilor congenitale și tulburărilor de dezvoltare neurologică, inclusiv amploarea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat *in utero*.
- La pacientele care au avut menarhă, medicul prescriptor trebuie să reevalueze anual necesitatea tratamentului cu valproat și să ia în considerare opțiuni alternative de tratament. Dacă administrarea de valproat este singurul tratament adecvat, trebuie discutat despre necesitatea de a utiliza metode de contracepție eficace și despre toate celelalte condiții ale programului de prevenire a sarcinii. În cazul copiilor de sex feminin și adolescentelor, medicul specialist trebuie să depună toate eforturile pentru a găsi o alternativă terapeutică înainte ca acestea să ajungă la vârsta adultă.

Test de sarcină

Înainte de inițierea tratamentului cu valproat trebuie exclusă prezența sarcinii. Tratamentul cu valproat nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu au un rezultat negativ la testul de sarcină (testul de sarcină din plasmă), confirmat de către un specialist din domeniul sănătății, pentru a elimina orice utilizare accidentală în sarcină.

Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se prescrie tratament cu valproat trebuie să utilizeze metode eficace de contracepție, pe întreaga durată a tratamentului cu valproat, fără întrerupere. Acestor paciente trebuie să li se ofere informații complete referitoare la prevenirea sarcinii și trebuie să fie îndrumate către medicul specialist pentru sfaturi legate de contracepție, dacă nu utilizează metode de contracepție eficace. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficace de contracepție (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este un dispozitiv intrauterin sau un implant) sau două metode complementare de contracepție, dintre care o metodă tip barieră. În fiecare caz în parte, trebuie analizate circumstanțele individuale, atunci când se alege metoda contraceptivă, cu implicarea pacientei în discuție, pentru a garanta angajamentul acesteia și complianța la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă prezintă amenoree, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contracepția eficace.

Reevaluările anuale alte tratamentului realizate de către medicul specialist

Medicul specialist trebuie să reevalueze cel puțin anual dacă tratamentul cu valproat este cel mai potrivit pentru pacientă. Medicul specialist trebuie să discute despre formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și cu ocazia fiecărei reevaluări anuale și să se asigure că pacienta a înțeles conținutul acestuia.

Planificarea sarcinilor

În ceea ce privește indicația de tratament în epilepsie, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu valproat trebuie reevaluat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, care să ia în considerare opțiuni alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, tratamentul să fie schimbat cu o alternativă adecvată. Dacă nu este posibilă schimbarea tratamentului, pacienta trebuie instruită despre riscurile pentru făt ale tratamentului cu valproat, pentru a o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

În ceea ce privește indicațiile de tratament în tulburarea bipolară și migrenă, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare, respectiv migrenei, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și, dacă este nevoie, schimbat cu un alt tratament, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției.

În caz de sarcină

Utilizarea valproatului în tratamentul tulburării bipolare și în profilaxia atacurilor de migrenă este contraindicată în timpul sarcinii. Utilizarea valproatului în tratamentul epilepsiei este contraindicată în timpul sarcinii, cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament.

Dacă o femeie care utilizează valproat rămâne gravidă, trebuie îndrumată imediat către un medic specialist pentru reevaluarea tratamentului cu valproat și luarea în considerarea de alternative terapeutice. În timpul sarcinii, convulsiile tonico-clonice materne și *status epilepticus* asociat cu hipoxie pot avea un risc deosebit de deces pentru mamă și pentru făt.

Dacă, în ciuda riscurilor cunoscute, asociate cu utilizarea valproatului în sarcină, și după o analiză atentă a variantelor alternative de tratament, în situații excepționale, o femeie gravidă trebuie să utilizeze valproat ca tratament pentru epilepsie, se recomandă ca:

- să se utilizeze doza minimă eficace, iar doza zilnică să fie divizată în câteva prize mai mici, care să fie administrate pe parcursul zilei. Este de preferat utilizarea unei forme farmaceutice cu eliberare prelungită în detrimentul altor forme farmaceutice, pentru a evita atingerea unor concentrații plasmatice ridicate.

Toate pacientele a căror sarcină a fost expusă la valproat și partenerii acestora trebuie trimiși la medici cu specialitatea genetică medicală, pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă. Trebuie efectuată monitorizare prenatală de specialitate pentru detectarea posibilei apariții a defectelor de tub neural sau a altor malformații. Administrarea suplimentelor cu folat înainte de sarcină poate scădea riscul de apariție a defectelor de tub neural, care pot apărea în toate sarcinile. Cu toate acestea, dovezile disponibile nu arată că folatul previne defectele congenitale sau malformațiile cauzate de expunerea la valproat.

Farmacistul trebuie să se asigure că

- la fiecare eliberare de rețetă de valproat este oferit cardul pacientei, iar pacientele înțeleg conținutul acestui card.
- întărește recomandările pentru utilizarea în condiții de siguranță, inclusiv necesitatea utilizării unei metode eficace de contracepție.
- pacientele sunt sfătuite să nu oprească tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat unui medic specialist în caz de sarcină planificată sau suspectată.
- eliberează valproatul în ambalajul original care conține un avertisment pe ambalajul

secundar. În unele țări, unde valproatul este scos din ambalajul original în farmacii pentru eliberare fracționată, acest lucru trebuie evitat. În situațiile în care acest lucru nu poate fi evitat, se va furniza întotdeauna un exemplar de prospect, cardul pentru pacientă și ambalajul secundar, dacă este disponibil.