

Medicamente care conțin valproat sau substanțe derivate: risc de rezultate anormale ale sarcinii

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

Ca urmare a finalizării unei reevaluări la nivel european, companiile farmaceutice prezentate în Anexă prin reprezentanțele acestora din România, doresc să vă comunice noi informații importante și atenționări ferme privitoare la siguranța administrării medicamentelor care conțin valproat sau substanțe derivate (valproat de sodiu, acid valproic, valproat semisodic și valpromidă), la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate în perioada fertilă sau gravide.

Rezumat

- Copiii expuși *in utero* la valproat prezintă un risc mai mare de apariție a tulburărilor grave de dezvoltare (până la 30-40% din cazuri) și/sau a malformațiilor congenitale (la aproximativ 10% dintre cazuri).
- Valproatul nu trebuie prescris la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate în perioada fertilă sau femei gravide, cu excepția situațiilor de ineficacitate a altor tratamente sau de intoleranță la acestea.
- Tratamentul cu valproat trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei sau al bolii bipolare.
- Administrarea valproatului pentru profilaxia migrenei este contraindicată la femeile gravide și la femeile aflate în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficiente*.
- Tratamentul cu valproat trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei, al bolii bipolare sau migrenei*.
- Raportul beneficiu/risc al acestui medicament trebuie evaluat cu atenție la prima prescriere a valproatului, cu ocazia reevaluărilor de rutină ale tratamentului, la momentul ajungerii la pubertate a unui copil de sex feminin sau când o femeie intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă.
- Trebuie să vă asigurați că toate pacientele sunt informate despre și înțeleg:
 - riscurile asociate cu administrarea valproatului în timpul sarcinii;
 - necesitatea utilizării de măsuri contraceptive eficiente;
 - necesitatea reevaluării regulate a tratamentului;
 - necesitatea de a se adresa rapid unui medic dacă intenționează să rămână gravide sau rămân gravide.

*Pentru medicamentele care au ca indicație și profilaxia migrenei (vezi Anexa).

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM).

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective

Riscul de apariție a unor rezultate anormale ale sarcinii

Administrarea valproatului se asociază cu risc de apariție a unor rezultate anormale ale sarcinii, în funcție de doză, indiferent de administrarea în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Datele sugerează că riscul de rezultate anormale ale sarcinii este mai mare în cazul administrării de valproat pentru tratamentul epilepsiei împreună cu alte medicamente, față de administrarea în monoterapie.

- Riscul de malformații congenitale este de aproximativ 10%, în timp ce studiile efectuate la copiii preșcolari expuși *in utero* la valproat au arătat că până la 30-40% au prezentat întârzieri în dezvoltarea timpurie, precum întârzieri de vorbire și/sau mers, capacitate intelectuală redusă, abilități lingvistice slabe și tulburări de memorie^{1,2,3,4,5}.
- Coeficientul de inteligență (IQ) determinat într-un studiu efectuat la copii cu vârsta de 6 ani, cu antecedente de expunere *in utero* la valproat, a fost în medie cu 7-10 puncte mai mic decât al copiilor expuși la alte medicamente antiepileptice⁶.
- Datele disponibile arată existența unui risc mai mare (de aproximativ trei ori) de apariție a tulburărilor din spectrul autismului și a autismului infantil (de aproximativ cinci ori) la copiii expuși *in utero* la valproat, comparativ cu populația generală din studiu.
- Date limitate sugerează că, la copiii expuși *in utero* la valproat, există o probabilitate mai mare de apariție a simptomelor de tulburare de hiperactivitate/deficit de atenție (ADHD)^{7,8,9}.

Având în vedere aceste riscuri, valproatul nu trebuie utilizat pentru tratamentul epilepsiei sau al tulburării bipolare în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă, cu excepția

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, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(3): 339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008; 71(23): 1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12): 2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7): 643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; 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, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16): 1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; 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

cazului în care este absolut necesar, ca de exemplu în situațiile de ineficacitate a altor tratamente sau de intoleranță la acestea.

Evaluați cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului cu valproat când prescrieți pentru prima dată valproat, când efectuați reevaluările de rutină ale tratamentului, când un copil de sex feminin ajunge la pubertate sau când o femeie intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă.

Dacă decideți să prescrieți valproat unei femei aflate în perioada fertilă, aceasta trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și să fie complet informată cu privire la riscurile pentru făt în eventualitatea în care rămâne gravidă în timpul tratamentului cu valproat.

Tratamentul în timpul sarcinii

În cazul în care o femeie cu epilepsie sau tulburare bipolară aflată în tratament cu valproat intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, trebuie avută în vedere administrarea unor tratamente alternative.

Dacă medicamentul se administrează pentru profilaxia atacurilor de migrenă, tratamentul trebuie întrerupt*.

În cazul continuării tratamentului cu valproat în timpul sarcinii:

- Trebuie utilizată doza minimă eficientă, iar doza zilnică trebuie divizată în mai multe doze mai mici, administrate pe parcursul zilei. Se poate prefera utilizarea unei forme farmaceutice cu eliberare prelungită, în locul altor forme farmaceutice.
- Inițiați monitorizarea prenatală specializată pentru urmărirea dezvoltării fătului, inclusiv pentru detectarea posibilei apariții a unor defecte de tub neural și a altor malformații.
- Suplimentarea cu acid folic înainte de sarcină poate scădea riscul de apariție a defectelor de tub neural, comun tuturor sarcinilor. Cu toate acestea, din dovezile existente nu reiese faptul că astfel se poate preveni apariția defectelor sau malformațiilor cauzate de expunerea la valproat.

În consecință, informațiile despre medicament se vor actualiza astfel încât să reflecte percepția actuală asupra dovezilor existente și pentru a avea la dispoziție o informație cât mai clară posibil.

Se recomandă ca femeile tratate cu valproat în timpul sarcinii să fie înscrise în registre de medicamente antiepileptice și sarcină și/sau într-un sistem similar de colectare a datelor la nivel național.

Profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților li se vor pune la dispoziție materiale educaționale în vederea informării cu privire la riscurile asociate cu administrarea valproatului la copiii de sex feminin, adolescente, femei aflate în perioada fertilă și femei gravide.

*Pentru medicamentele care au ca indicație și profilaxia migrenei (vezi Anexa).

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați apariția oricăror reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentelor care conțin valproat sau substanțe derivate, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilență

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
011478 București, România
fax: +4 021 316 34 97
tel: + 4 0757 117 259
e-mail: adr@anm.ro

Aceste medicamente fac obiectul unor monitorizări suplimentare.

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la datele de contact prezentate în Anexă.

Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la această comunicare sau la utilizarea medicamentelor care conțin valproat sau substanțe derivate în condiții de siguranță și eficacitate, vă rugăm să contactați reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele enumerate în Anexă.

Anexă

Anexă

Denumirea comercială, concentrația, forma farmaceutică	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Datele locale de contact privind farmacovigilența
*CONVULEX 150 mg capsule moi gastrorezistente	GEROT PHARMAZEUTIKA Ges.m.b.H. Arnethgasse 3 A-1160, Viena Austria	Reprezentanța G.L. Pharma România Str. Sevastopol, nr. 17C, ap. 6, et. 2 010991, București, sector 1 Tel: +40 21 337 49 78 Fax: +40 21 335 15 55 E-mail: sboldea@gl-pharma.com.ro
*CONVULEX 300 mg capsule moi gastrorezistente	GEROT PHARMAZEUTIKA Ges.m.b.H. Arnethgasse 3 A-1160, Viena Austria	Reprezentanța G.L. Pharma România Str. Sevastopol, nr. 17C, ap. 6, et. 2 010991, București, sector 1 Tel: +40 21 337 49 78 Fax: +40 21 335 15 55 E-mail: sboldea@gl-pharma.com.ro
*CONVULEX 500 mg capsule moi gastrorezistente	GEROT PHARMAZEUTIKA Ges.m.b.H. Arnethgasse 3 A-1160, Viena Austria	Reprezentanța G.L. Pharma România Str. Sevastopol, nr. 17C, ap. 6, et. 2 010991, București, sector 1 Tel: +40 21 337 49 78 Fax: +40 21 335 15 55 E-mail: sboldea@gl-pharma.com.ro
DEPAKINE 57,64 mg/ml sirop	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franța	sanofi-aventis România S.R.L. Str. Izvor, nr. 80, etajele 6-11 Sector 5, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 34 E-mail: pv.ro@sanofi.com
DEPAKINE 200 mg comprimate gastrorezistente	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franța	sanofi-aventis România S.R.L. Str. Izvor, nr. 80, etajele 6-11 Sector 5, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 34 E-mail: pv.ro@sanofi.com
DEPAKINE CHRONO 300 mg comprimate cu eliberare prelungită	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franța	sanofi-aventis România S.R.L. Str. Izvor, nr. 80, etajele 6-11 Sector 5, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 34 E-mail: pv.ro@sanofi.com
DEPAKINE CHRONO 500 mg comprimate cu eliberare prelungită	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franța	sanofi-aventis România S.R.L. Str. Izvor, nr. 80, etajele 6-11 Sector 5, București, România Tel: +40 (0) 21 317 31 36 Fax: +40 (0) 21 317 31 34 E-mail: pv.ro@sanofi.com
ORFIRIL 150 mg comprimate gastrorezistente	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax: +40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro

ORFIRIL 300 mg comprimate gastrorezistente	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro
ORFIRIL 600 mg comprimate gastrorezistente	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro
ORFIRIL LONG 150 mg capsule cu mini- comprimate cu eliberare prelungită	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 email: farmacovigilenta@desitin.ro
ORFIRIL LONG 300 mg capsule cu mini- comprimate cu eliberare prelungită	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro
ORFIRIL LONG 500 mg mini-plicuri cu mini- comprimate cu eliberare prelungită	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro
ORFIRIL LONG 1000 mg mini-plicuri cu mini- comprimate cu eliberare prelungită	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro
ORFIRIL 300 mg/5ml sirop	Desitin Arzneimittel GmbH Weg Beim Jaeger 214 D-22335 Hamburg Germania	DESITIN PHARMA S.R.L. Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102 Sector 1, 010991 București, România Tel: +40 21 252 34 81 Fax:+40 21 318 29 09 Email: farmacovigilenta@desitin.ro
VALEPIL 200 mg/5 ml sirop	S.C. ARENA GROUP S.A. Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, Sector 2 București România	S.C. ARENA GROUP S.A. B-dul Dunării nr. 54 Voluntari, jud. Ilfov, cod 077910 Tel: +40212704524; +40213510717 Fax: +40213105126 Email: farmacovigilenta@arenagroup.ro

* Medicamente care au ca indicație și profilaxia migrenei.