



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 de novembro de 2014  
EMA/709243/2014

## O CMD(h) concorda em reforçar as advertências relativas à utilização de medicamentos contendo valproato em mulheres e raparigas

As mulheres devem ser mais bem informadas sobre os riscos da utilização de valproato durante a gravidez e a necessidade de contraceção

O CMD(h)\*, o órgão regulador dos medicamentos que representa os Estados-Membros da UE, concordou em reforçar as advertências relativas à utilização de medicamentos contendo valproato em mulheres e raparigas, devido ao risco de malformações e de problemas de desenvolvimento em fetos expostos ao valproato *in utero*. As advertências destinam-se a assegurar que as doentes têm consciência dos riscos e que tomam valproato apenas quando estritamente necessário.

Os médicos da UE foram aconselhados a não prescrever o valproato para o tratamento da epilepsia ou da doença bipolar em mulheres grávidas, em mulheres que possam engravidar ou em raparigas, exceto se os tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados. As doentes para quem o valproato é a única opção de tratamento possível para a epilepsia ou para a doença bipolar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz e o tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento destas doenças.

As mulheres e as raparigas a quem tenha sido prescrito valproato não devem interromper o tratamento sem antes consultar o médico, já que a interrupção poderá ter consequências negativas para as mesmas ou para o feto.

Nos países onde os medicamentos contendo valproato também estão autorizados para o tratamento da enxaqueca, o valproato não deve ser utilizado para esse efeito em mulheres grávidas e os médicos devem excluir uma possível gravidez antes de iniciar um tratamento preventivo da enxaqueca com valproato. Os médicos não devem prescrever valproato para a prevenção das enxaquecas em mulheres que não utilizem um contraceptivo eficaz.

Estas recomendações surgem na sequência de uma avaliação de estudos recentes que demonstraram a ocorrência de problemas de desenvolvimento em 30 a 40 % das crianças em idade pré-escolar expostas ao valproato *in utero*, incluindo começar a andar e a falar mais tarde, problemas de memória, dificuldades a nível do discurso e da linguagem e menores capacidades intelectuais.<sup>1,2,3,4,5</sup>

---

\* Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano



Há dados anteriores que demonstraram que as crianças expostas ao valproato *in utero* apresentam igualmente um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo (aproximadamente três vezes superior ao da população geral) e do risco de autismo infantil (cinco vezes superior ao da população geral). É sugerido por dados limitados que as crianças expostas ao valproato *in utero* poderão ter uma maior probabilidade de desenvolver sintomas de transtorno do défice de atenção/hiperatividade (TDAH).<sup>6,7,8</sup>

Além disso, as crianças expostas ao valproato *in utero* têm um risco de desenvolvimento de malformações congénitas (tais como defeitos no tubo neural e palato fendido) de aproximadamente 11 %, <sup>9</sup> comparativamente a um risco de 2 a 3 % nas crianças da população geral.

Os médicos devem assegurar que as suas doentes estão devidamente informadas sobre os riscos da utilização de valproato durante a gravidez e devem reavaliar regularmente a necessidade de tratamento em doentes do sexo feminino em idade fértil. Os médicos devem igualmente reavaliar a relação risco-benefício dos medicamentos contendo valproato em mulheres que engravidem ou que planeiem engravidar e em raparigas que atingem a puberdade.

A avaliação do valproato foi conduzida pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, na sequência da qual o CMD(h) aprovou as recomendações do PRAC.

As recomendações relativas à utilização do valproato em mulheres e raparigas serão implementadas pelos Estados-Membros da UE de acordo com um calendário estabelecido.

### **Informações destinadas aos doentes**

- **Não interrompa o tratamento com o medicamento contendo valproato sem antes consultar o médico, já que a interrupção poderá ter consequências negativas para si própria ou para o feto.**
- Os medicamentos contendo valproato podem provocar malformações e problemas no desenvolvimento inicial das crianças expostas a esses medicamentos *in utero*.
- Se houver a hipótese de ficar grávida, deve utilizar um método contraceutivo eficaz. Fale com o seu médico, se tiver questões sobre o método contraceutivo mais adequado para si.
- Informe o seu médico imediatamente se ficar grávida, se pensar que pode estar grávida ou se planeiar engravidar. O médico reavaliará imediatamente o seu tratamento.
- Para mais informações sobre o tratamento ou a contraceção, contacte o seu médico ou farmacêutico.

### **Informações destinadas aos profissionais de saúde**

Na sequência de uma avaliação dos dados sobre os riscos da utilização do valproato durante a gravidez, as recomendações para a utilização do valproato em mulheres e raparigas foram atualizadas:

- Para o tratamento da epilepsia e da doença bipolar em doentes do sexo feminino em idade fértil
  - Prescreva medicamentos contendo valproato para o tratamento da epilepsia e da doença bipolar apenas se os tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados.
  - Informe as doentes que tomam medicamentos contendo valproato sobre a contraceção eficaz durante o tratamento.

- Assegure que o tratamento da epilepsia ou da doença bipolar é supervisionado por um médico experiente no tratamento destas doenças.
- Considere tratamentos alternativos se uma doente ficar grávida ou planejar engravidar durante o tratamento com valproato. Reveja regularmente a necessidade de tratamento e reavalie a relação risco-benefício para as mulheres que tomam medicamentos contendo valproato e para as raparigas que atingem a puberdade.
- Informe as doentes sobre os riscos da utilização do valproato durante a gravidez.
- Para a prevenção da enxaqueca (nos países em que esta utilização é autorizada)
  - Não prescreva o valproato a mulheres em idade fértil se estas não estiverem a utilizar um método contraceptivo eficaz ou se já estiverem grávidas. Essa utilização é atualmente contraindicada.
  - Exclua uma possível gravidez antes de iniciar o tratamento da enxaqueca de uma doente com valproato.
  - Interrompa a administração do tratamento com valproato em caso de gravidez ou de planeamento de uma gravidez.
  - Assegure que as doentes em idade fértil estão conscientes de que têm de continuar a utilizar métodos contraceptivos durante todo o tratamento.
  - Informe as doentes sobre os riscos da utilização do valproato durante a gravidez.

Os profissionais de saúde da UE receberão uma carta dirigida aos profissionais de saúde, bem como materiais de formação adicionais relativos a estas recomendações.

## Referências

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. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1): 229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16): 1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013; 29(2): 308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct; 22(2): 240-6.

9. 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.

---

### **Informações adicionais sobre o medicamento**

Os medicamentos contendo valproato são utilizados para o tratamento da epilepsia e da doença bipolar. Em alguns Estados-Membros da UE, estes medicamentos também estão autorizados para a prevenção das enxaquecas.

A substância ativa indicada na embalagem do medicamento pode ter a designação de ácido valproico, valproato de sódio, valproato semissódico ou valpromida.

Os medicamentos contendo valproato foram autorizados através de procedimentos nacionais em todos os Estados-Membros da UE, na Noruega e na Islândia. Estão comercializados sob vários nomes comerciais, incluindo: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil e Valhel.

### **Informações adicionais sobre o procedimento**

A revisão dos medicamentos contendo valproato foi iniciada em outubro de 2013 por iniciativa da agência reguladora dos medicamentos e produtos de saúde do Reino Unido (MHRA), nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, na sequência da publicação de novos dados sobre os riscos de malformações e problemas de desenvolvimento em fetos expostos ao valproato *in utero*.

A revisão foi conduzida em primeiro lugar pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o Comité da EMA responsável pela avaliação de questões de segurança relativas aos medicamentos para uso humano, que emitiu um conjunto de recomendações. Uma vez que todos os medicamentos contendo valproato disponíveis na UE foram autorizados por procedimentos nacionais, as recomendações do PRAC foram enviadas para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano [CMD(h)] para que este adotasse uma posição. O CMD(h), um órgão que representa os Estados-Membros da UE, é responsável por garantir a harmonização das normas de segurança relativas aos medicamentos autorizados por procedimentos nacionais em toda a UE.

A posição do CMD(h) foi adotada por consenso e as recomendações relativas à utilização do valproato em mulheres e raparigas serão implementadas pelos Estados-Membros da UE de acordo com um calendário aprovado.

---

### **Contate os nossos assessores de imprensa**

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)