



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31/05/2018
EMA/375438/2018

Aprovadas novas medidas para evitar a exposição a valproato durante a gravidez

Representantes dos Estados-Membros acordam novas restrições e programa de prevenção da gravidez

Em 21 de março de 2018, o CMDh¹ aprovou novas medidas para evitar a exposição in utero de fetos a medicamentos contendo valproato, uma vez que os fetos expostos correm maior risco de malformações e problemas de desenvolvimento.

Os medicamentos contendo valproato foram aprovados a nível nacional na UE para o tratamento da epilepsia e da doença bipolar e, em alguns países, para a prevenção das enxaquecas. As novas medidas incluem uma proibição da utilização destes medicamentos no tratamento das enxaquecas ou da doença bipolar durante a gravidez, e uma proibição no tratamento da epilepsia durante a gravidez, a não ser que não exista qualquer outro tratamento eficaz disponível.

Além disso, os medicamentos não devem ser utilizados em mulheres ou raparigas em idade fértil, a menos que as condições de um novo programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas. O programa foi concebido para assegurar que as doentes têm plena consciência dos riscos e da necessidade de evitar uma possível gravidez.

Uma advertência visual dos riscos na gravidez (sob a forma de uma caixa de texto com outros possíveis elementos, como um símbolo de advertência) tem também de ser colocada na embalagem dos medicamentos, devendo ainda ser incluídas advertências nos cartões do doente anexos à embalagem e fornecidos com o medicamento aquando da sua dispensa.

O CMDh concordou com o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, que elaborou uma revisão e recomendou as novas medidas, uma vez que, apesar das [recomendações anteriores](#) destinadas a informar melhor as doentes acerca dos riscos associados a estes medicamentos, as mulheres continuavam sem receber a informação correta de forma atempada. As novas medidas aprovadas pelo CMDh vêm, por conseguinte, reforçar as restrições anteriores à utilização de valproato e os requisitos para informar as mulheres acerca do risco.

¹ O CMDh é um órgão regulador dos medicamentos que representa os Estados-Membros da União Europeia (UE), a Islândia, o Listenstaine e a Noruega.



As empresas que comercializam estes medicamentos são igualmente obrigadas a realizar estudos adicionais sobre a natureza e a extensão dos riscos e a monitorizar a utilização de valproato e os efeitos a longo prazo em gravidezes afetadas.

Considerando que foi adotada por voto maioritário, a posição do CMDh foi enviada para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa para toda a UE.

Informações destinadas aos doentes e aos profissionais de saúde

- Os medicamentos que contêm valproato estão disponíveis nos países da UE há vários anos para o tratamento da epilepsia, da doença bipolar e, em alguns países, das enxaquecas. Sabe-se que, se tomados durante a gravidez, podem provocar malformações no feto e problemas de desenvolvimento após o nascimento.
- Embora já tenham sido tomadas medidas para informar melhor as mulheres sobre esses riscos e desencorajar a utilização de valproato em raparigas e mulheres a menos que não exista alternativa, está comprovado que esta informação continua a não chegar às doentes.
- Os medicamentos contendo valproato estão agora contraindicados, ou seja, não podem ser utilizados, em raparigas e mulheres em idade fértil, a não ser que as condições de um **programa especial de prevenção da gravidez** sejam cumpridas. Estas incluem:
 - uma *avaliação* do potencial de cada doente para engravidar;
 - realização de *testes de gravidez* antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, conforme necessário;
 - *aconselhamento* acerca dos riscos do tratamento com valproato e da necessidade do uso de *contraceção eficaz* durante o tratamento;
 - uma *avaliação do tratamento em curso* por um especialista pelo menos anualmente;
 - introdução de um novo *formulário de reconhecimento de risco* utilizado por doentes e prescritores em cada avaliação anual para confirmar que foram prestados e compreendidos os conselhos adequados.
- Tal como anteriormente, o tratamento com valproato nunca deve ser iniciado, a menos que não existam tratamentos alternativos, incluindo em raparigas jovens antes da puberdade.
- O valproato está contraindicado na **gravidez**, devendo ser considerada uma opção alternativa de tratamento por um especialista para mulheres que planeiem engravidar; porém, poderá haver um pequeno número de mulheres com epilepsia para as quais não existe tratamento alternativo adequado ao valproato e que devem ser devidamente apoiadas e aconselhadas.
- Serão implementadas alterações à **informação do medicamento** (folheto informativo para as doentes e RCM para os profissionais de saúde) que refletirão estas novas condicionantes, bem como alterações à embalagem do medicamento, incluindo uma **advertência visual** sob a forma de uma caixa de texto que pode ser acompanhada de outros elementos, como um símbolo. As autoridades do medicamento de cada país irão aprovar a nível nacional os devidos pormenores relativos à advertência visual.
- Os **materiais educacionais**, sob a forma de guias para doentes e médicos, serão igualmente atualizados de forma a refletir a situação atual e a fornecer conselhos adequados a cada idade.

Além disso, haverá um **cartão de alerta do doente** anexo à embalagem, para que os farmacêuticos possam rever as indicações juntamente com a doente no momento da dispensa do medicamento.

- É importante que as doentes discutam quaisquer dúvidas acerca da medicação com um profissional de saúde habilitado para o efeito. **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.**
- A nível nacional, os profissionais de saúde irão receber mais informações, em momento oportuno, à medida que as recomendações forem implementadas.

As empresas que comercializam estes medicamentos são obrigadas a realizar **estudos adicionais** para caracterizar a natureza e a extensão dos riscos do valproato, bem como monitorizar a utilização de valproato e os efeitos a longo prazo em gravidezes afetadas. Estes deverão incluir avaliações dos profissionais de saúde e dos doentes para analisar o alcance e a eficácia das novas medidas e a utilização dos dados de registos já existentes para uma caracterização adicional das malformações conhecidas como síndrome anticonvulsivante fetal em crianças cujas mães tomaram valproato durante a gravidez e de que forma esta situação é comparável com a verificada com outros medicamento antiepiléticos. Inclui ainda um estudo observacional retrospectivo para analisar qualquer associação entre a exposição a valproato nos homens e o risco de malformações e problemas de desenvolvimento, incluindo autismo, nos descendentes, bem como um estudo observacional para avaliar e identificar as melhores práticas para interromper e mudar o tratamento com valproato.

Além disso, todas as empresas que comercializam estes medicamentos serão obrigadas a implementar um **plano de gestão dos riscos** onde estejam definidas as medidas a adotar para garantir que um medicamento é utilizado da forma mais segura possível.

Bases para as recomendações

As medidas baseiam-se numa revisão das evidências científicas disponíveis, incluindo estudos de utilização do medicamento e evidências clínicas e laboratoriais dos efeitos do medicamento. Durante a revisão, o PRAC procedeu ainda a amplas consultas com profissionais de saúde e doentes, incluindo mulheres e respetivos filhos afetados pela exposição ao valproato durante a gravidez, através de informações por escrito, reuniões com especialistas, reuniões com diferentes partes interessadas (incluindo profissionais de saúde, organizações de doentes, doentes e respetivas famílias) e através de uma [consulta pública](#).

Informações adicionais acerca do 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 de enxaquecas.

A substância ativa destes medicamentos pode ter a designação de ácido valproico, valproato de magnésio, 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. São comercializados sob vários nomes comerciais, incluindo: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro e Valprolek.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm valproato teve início em 9 de março de 2017, na sequência de um pedido da agência reguladora de medicamentos francesa ANSM, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada primeiramente pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. As recomendações do PRAC foram remetidas para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), o qual adotou uma posição. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Listenstaine e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais em toda a UE.

Considerando que foi adotada por voto maioritário, a posição do CMDh foi enviada para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão juridicamente vinculativa para toda a UE em 31/05/2018.