Decembrie 2014

**Medicamente care conţin valproat sau substanţe derivate: risc de rezultate anormale ale sarcinii**

Stimate Profesionist din domeniul sănătăţii,

Ca urmare a finalizării unei reevaluări la nivel european, companiile farmaceutice prezentate în Anexă prin reprezentanţele acestora din România, doresc să vă comunice noi informaţii importante şi atenţionări ferme privitoare la siguranţa administrării medicamentelor care conţin valproat sau substanţe derivate (valproat de sodiu, acid valproic, valproat semisodic şi valpromidă), la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate în perioada fertilă sau gravide.

***Rezumat***

- Copiii expuşi *in utero* la valproat prezintă un risc mai mare de apariţie a tulburărilor grave de dezvoltare (până la 30-40% din cazuri) şi/sau a malformaţiilor 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 excepţia situaţiilor de ineficacitate a altor tratamente sau de intoleranţă la acestea.
- Tratamentul cu valproat trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratamentul epilepsiei sau al bolii bipolare.
- Administrarea valproatului pentru profilaxia migrenei este contraindicată la femeile gravide şi la femeile aflate în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace*.
- Tratamentul cu valproat trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratamentul epilepsiei, al bolii bipolare sau migrenei*.
- Raportul beneficiu/risc al acestui medicament trebuie evaluat cu atenţie 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 intenţionează să rămână gravidă sau rămâne gravidă.
- Trebuie să vă asiguraţi că toate pacientele sunt informate despre şi înţeleg:
  - riscurile asociate cu administrarea valproatului în timpul sarcinii;
  - necesitatea utilizării de măsuri contraceptive eficace;
  - necesitatea reevaluării regulate a tratamentului;
  - necesitatea de a se adresa rapid unui medic dacă intenţionează să rămână gravide sau rămân gravide.

---

**Pentru medicamentele care au ca indicaţie şi profilaxia migrenei (vezi Anexa).*

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) şi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

## *Informaţii suplimentare referitoare la problema de siguranţă şi recomandările respective*

### *Riscul de apariţie a unor rezultate anormale ale sarcinii*

Administrarea valproatului se asociază cu risc de apariţie a unor rezultate anormale ale sarcinii, în funcţie 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, faţă de administrarea în monoterapie.

- Riscul de malformaţii congenitale este de aproximativ 10%, în timp ce studiile efectuate la copiii preşcolari expuşi *in utero* la valproat au arătat că până la 30-40% au prezentat întârzieri în dezvoltarea timpurie, precum întârzieri de vorbire şi/sau mers, capacitate intelectuală redusă, abilităţi lingvistice slabe şi tulburări de memorie[1,2,3,4,5].

- Coeficientul de inteligenţă (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 expuşi la alte medicamente antiepileptice[6].

- Datele disponibile arată existenţa unui risc mai mare (de aproximativ trei ori) de apariţie a tulburărilor din spectrul autismului şi a autismului infantil (de aproximativ cinci ori) la copiii expuşi *in utero* la valproat, comparativ cu populaţia generală din studiu.

- Date limitate sugerează că, la copiii expuşi *in utero* la valproat, există o probabilitate mai mare de apariţie a simptomelor de tulburare de hiperactivitate/deficit de atenţie (ADHD)[7,8,9].

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

---

[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, Grønborg 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 6years. 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 eficace 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 eficace, 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 pacientelor 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 reacţii adverse*

Este important să raportaţi apariţia oricăror reacţii adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentelor care conţin valproat sau substanţe derivate, către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană, prin intermediul „Fişei pentru raportarea spontană a reacţiilor adverse la medicamente", disponibilă pe pagina web a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacţie adversă, trimisă către:

**Centrul Naţional de Farmacovigilenţă**
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
011478 Bucureşti, 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, reacţiile adverse suspectate se pot raporta şi către reprezentanţele locale ale deţinătorilor autorizaţiilor de punere pe piaţă, la datele de contact prezentate în Anexă.

## *Coordonatele de contact ale reprezentanţelor locale ale deţinătorilor autorizaţiilor de punere pe piaţă*

Pentru întrebări şi informaţii suplimentare referitoare la această comunicare sau la utilizarea medicamentelor care conţin valproat sau substanţe derivate în condiţii de siguranţă şi eficacitate, vă rugăm să contactaţi reprezentanţele locale ale deţinătorilor autorizaţiilor de punere pe piaţă 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<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>Email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| ORFIRIL 600 mg comprimate gastrorezistente | Desitin Arzneimittel GmbH<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>Email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| ORFIRIL LONG 150 mg capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită | Desitin Arzneimittel GmbH<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| ORFIRIL LONG 300 mg capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită | Desitin Arzneimittel GmbH<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>Email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| ORFIRIL LONG 500 mg mini-plicuri cu mini-comprimate cu eliberare prelungită | Desitin Arzneimittel GmbH<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>Email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| ORFIRIL LONG 1000 mg mini-plicuri cu mini-comprimate cu eliberare prelungită | Desitin Arzneimittel GmbH<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>Email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| ORFIRIL 300 mg/5ml sirop | Desitin Arzneimittel GmbH<br>Weg Beim Jaeger 214<br>D-22335 Hamburg<br>Germania | DESITIN PHARMA S.R.L.<br>Str. Sevastopol 13-17, Ap. 102<br>Sector 1, 010991 București, România<br>Tel: +40 21 252 34 81<br>Fax:+40 21 318 29 09<br>Email: farmacovigilenta@desitin.ro |
| VALEPIL 200 mg/5 ml sirop | S.C. ARENA GROUP S.A.<br>Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, Sector 2<br>București<br>România | S.C. ARENA GROUP S.A.<br>B-dul Dunării nr. 54<br>Voluntari, jud. Ilfov, cod 077910<br>Tel: +40212704524; +40213510717<br>Fax: +40213105126<br>Email: farmacovigilenta@arenagroup.ro |

* Medicamente care au ca indicație și profilaxia migrenei.