

31.05.2018
EMA/375438/2018

Noi măsuri aprobate pentru evitarea expunerii la valproat în timpul sarcinii

Reprezentanții statelor membre convin asupra unor noi restricții și asupra unui nou program de prevenire a sarcinii

La 21 martie 2018, CMDh¹ a aprobat noi măsuri menite să împiedice expunerea fetală la medicamente care conțin valproat în perioada uterină, deoarece copiii expuși prezintă un risc ridicat de malformații și de probleme în dezvoltare.

Medicamentele care conțin valproat au fost aprobate la nivel național în Uniunea Europeană pentru tratarea epilepsiei și a tulburării bipolare, iar în unele țări pentru prevenirea migrenei. Noile măsuri cuprind interzicerea utilizării acestor medicamente pentru migrenă sau pentru tulburări bipolare în timpul sarcinii și interzicerea lor pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii, exceptând situația în care nu este disponibil niciun alt tratament eficient.

În plus, medicamentele sunt contraindicate la orice femeie sau fată cu potențial fertil, cu excepția cazului în care se respectă condițiile unui nou program de prevenire a sarcinii. Programul este conceput astfel încât pacientele să fie pe deplin conștiente de riscuri și de necesitatea de a evita o sarcină.

De asemenea, pe ambalajul medicamentelor trebuie să fie plasată o atenționare vizuală privind riscurile în caz de sarcină (sub forma unei casete de text care să includă eventual și alte elemente, de exemplu un simbol de atenționare), iar în cardurile pentru paciente atașate cutiei și distribuite împreună cu medicamentul la fiecare eliberare a acestuia trebuie incluse atenționări în acest sens.

CMDh a fost de acord cu Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA, care a efectuat o reevaluare și a recomandat noile măsuri, cu privire la faptul că, în pofida [recomandărilor anterioare](#) destinate unei informări mai bune a pacienților cu privire la riscurile asociate acestor medicamente, femeile tot nu primeau întotdeauna informațiile corecte în timp util. Prin urmare, noile măsuri aprobate de CMDh întăresc restricțiile anterioare privind utilizarea valproatului, precum și cerințele de informare a femeilor cu privire la risc.

De asemenea, companiile care comercializează aceste medicamente trebuie să efectueze studii suplimentare privind natura și amploarea riscurilor și să monitorizeze utilizarea valproatului, precum și efectele pe termen lung la sarcinile afectate.

¹ CMDh este un organism de reglementare în domeniul medicamentelor care reprezintă statele membre ale Uniunii Europene (UE), Islanda, Liechtenstein și Norvegia.

Întrucât poziția CMDh a fost aprobată cu majoritate de voturi, aceasta a fost transmisă Comisiei Europene, care a emis o decizie definitivă obligatorie din punct de vedere juridic, valabilă pe întreg teritoriul UE.

Informații pentru pacienți și profesioniștii în domeniul sănătății

- Medicamentele care conțin valproat sunt disponibile de mulți ani în țările Uniunii Europene pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară și, în unele țări, migrena. Este cunoscut faptul că, dacă sunt luate în timpul sarcinii, ele pot cauza malformații fetale și tulburări de dezvoltare după naștere.
- Deși anterior au mai fost luate măsuri pentru o mai bună informare a femeilor cu privire la aceste riscuri și pentru a descuraja utilizarea valproatului la fete și femei, cu excepția cazului în care nu există altă alternativă, dovezile indică faptul că paciențele tot nu primesc aceste informații.
- Prin urmare, medicamentele care conțin valproat sunt acum contraindicate, adică nu trebuie utilizate, la fete și femei cu potențial fertil, cu excepția cazului în care sunt respectate condițiile unui **program special de prevenire a sarcinii**. Printre aceste condiții se numără:
 - o *evaluare* a potențialului fiecărei paciente de a rămâne gravidă,
 - *teste de sarcină* înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului, după caz,
 - *consiliere* cu privire la riscurile tratamentului cu valproat și la necesitatea unor *măsuri contraceptive eficiente* pe tot parcursul tratamentului,
 - o *reevaluare a tratamentului în derulare*, realizată cel puțin anual de un specialist,
 - introducerea unui nou *formular de confirmare a înțelegerii riscurilor*, pe care paciențele și medicii prescriptori îl vor parcurge la fiecare reevaluare anuală pentru a confirma că au fost oferite și înțelese sfaturile corespunzătoare.
- La fel ca până acum, tratamentul cu valproat nu trebuie inițiat niciodată decât dacă tratamentele alternative nu sunt adecvate, inclusiv la fetele care nu au ajuns la vârsta pubertății.
- Valproatul este contraindicat în caz de **sarcină**, iar pentru femeile care intenționează să rămână gravide trebuie hotărât un tratament alternativ, în urma consultării unui specialist relevant; este însă posibil ca pentru un număr mic de femei cu epilepsie să nu existe tratament alternativ adecvat la valproat, iar aceste femei trebuie să primească asistență și recomandări corespunzătoare.
- Pentru a reflecta aceste noi condiții, vor suferi modificări **informațiile referitoare la produs** (prospectul pentru pacienți și RCP-ul pentru profesioniștii în domeniul sănătății), precum și ambalajul medicamentului, care va include o **atenționare vizuală** sub forma unei casete de text care poate fi însoțită și de alte elemente, de exemplu de un simbol. Autoritățile pentru medicamente din fiecare țară vor aproba detaliile adecvate ale atenționării vizuale în funcție de situația existentă în țara respectivă.
- **Materialele educaționale**, existente sub forma unor ghiduri pentru paciente și pentru medici, vor fi de asemenea actualizate pentru a reflecta situația curentă și pentru a oferi sfaturi corespunzătoare vârstei. În plus, pe ambalaj va fi atașat un **card de avertizare pentru paciente**, pe care farmaciștii să îl poată parcurge împreună cu pacienta la momentul eliberării medicamentului.

- Este important ca pacientele să discute orice îngrijorare privind medicația lor cu un profesionist în domeniul sănătății competent în domeniu. **Femeile și fetele cărora li s-a prescris valproat nu trebuie să întrerupă administrarea medicamentului fără a-și consulta medicul, deoarece o astfel de decizie poate avea efecte nocive asupra lor sau asupra fătului.**
- Profesioniștii în domeniul sănătății vor primi mai multe informații la nivel național în timp util, pe măsură ce recomandările sunt puse în aplicare.

Companiile care comercializează valproat trebuie să efectueze **studii suplimentare** pentru a caracteriza natura și amploarea riscurilor pe care le prezintă valproatul și pentru a monitoriza utilizarea în derulare a valproatului, precum și efectele pe termen lung la sarcinile afectate. Acestea vor cuprinde anchete în rândul profesioniștilor în domeniul sănătății și în rândul pacientelor, pentru a evalua raza de acțiune și eficacitatea noilor măsuri, și vor utiliza datele din registrele existente pentru a caracteriza mai detaliat malformațiile cunoscute ca „sindrom anticonvulsivant fetal” la copiii ale căror mame au luat valproat în timpul sarcinii, comparativ cu alte medicamente antiepileptice. Se va efectua și un studiu observațional retrospectiv care va analiza o eventuală asociere între expunerea bărbaților la valproat și riscul de malformații și tulburări de dezvoltare, inclusiv de autism, la descendenții acestora, precum și un studiu observațional care va evalua și va identifica cea mai bună metodă de a opri și de a înlocui tratamentul cu valproat.

În plus, toate companiile care comercializează medicamente de acest tip vor trebui să pună în aplicare un **plan de management al riscurilor** care să detalieze măsurile luate pentru a se asigura că medicamentul este utilizat în cel mai sigur mod posibil.

Baza recomandărilor

Măsurile se bazează pe o evaluare a dovezilor științifice disponibile, inclusiv a studiilor privind utilizarea medicamentelor și a dovezilor clinice și de laborator ale efectelor medicamentului. De asemenea, în cursul reevaluării, PRAC s-a consultat pe larg cu profesioniști în domeniul sănătății și cu pacienți, inclusiv cu femei și cu copiii lor care au fost afectați de utilizarea de valproat în timpul sarcinii, prin declarații scrise, reuniuni cu experți, reuniuni cu părțile interesate (inclusiv cu profesioniștii în domeniul sănătății, cu organizații ale pacienților, cu pacienți și cu familiile lor) și prin intermediul unei [sedinte publice](#).

Informații suplimentare despre medicament

Medicamentele care conțin valproat sunt utilizate pentru tratarea epilepsiei și a tulburării bipolare. În unele state membre ale UE, acestea sunt autorizate și pentru prevenirea migrenelor.

Substanța activă din aceste medicamente poate fi acidul valproic, valproatul de magneziu, valproatul de sodiu, valproatul semisodic sau valpromida.

Medicamentele care conțin valproat au fost autorizate prin proceduri naționale în toate statele membre ale UE, în Norvegia și în Islanda. Ele sunt comercializate sub mai multe denumiri comerciale, printre care: 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 și Valprolek.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea medicamentelor care conțin valproat a fost inițiată la 9 martie 2017, la solicitarea autorității franceze de reglementare în domeniul medicamentelor, ANSM, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#).

Reevaluarea a fost efectuată inițial de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări. Recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), care a adoptat o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMDh a fost adoptată cu majoritate de voturi, aceasta a fost trimisă Comisiei Europene, care a emis o decizie obligatorie din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul UE la 31.05.2018.