

Medicamentos contendo valproato (valproato de sódio, ácido valpróico e valproato semisódico)

▼ Estes medicamentos estão sujeitos a monitorização adicional.

GUIA PARA O PRESCRITOR

Este guia é um material educacional, fornecido como parte das medidas de minimização do risco desenvolvidas para o valproato, com o objetivo de informar os prescritores sobre os riscos associados ao uso do valproato por mulheres em idade fértil e durante a gravidez.

Este guia fornece informação atualizada sobre o risco de problemas de desenvolvimento neurológico em crianças cujas mães foram medicadas com valproato durante a gravidez, para além do risco conhecido de malformações congénitas nos bebés expostos.

Este material educacional deve ser usado em conjunto com o **Guia de Informação à Doente**, que deverá ser entregue a todas as doentes do sexo feminino, e o **Formulário de Comunicação de Informação de Risco**, que deverá ser assinado por si e pela doente.

Para saber mais sobre o valproato, por favor leia na íntegra o respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de prescrever qualquer um dos medicamentos contendo valproato (ver lista dos medicamentos disponíveis no mercado português no fim deste material educacional).

O QUE DEVE SABER SOBRE OS RISCOS DO USO DO ÁCIDO VALPRÓICO EM DOENTES DO SEXO FEMININO

Estes medicamentos contêm ácido valpróico, uma substância ativa conhecida pelos seus efeitos teratogénicos que podem originar malformações congénitas. Os dados disponíveis mostram que a exposição ao valproato durante a gestação pode estar associada a um risco aumentado de problemas no desenvolvimento. Estes riscos são brevemente descritos abaixo.

1. MALFORMAÇÕES CONGÉNITAS

Dados obtidos de uma meta-análise (incluindo registos e estudos coorte) mostraram que 10,73% dos filhos de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato durante a gravidez sofrem de malformações congénitas (95% IC: 8,16-13,29), o que representa um risco superior de malformações graves em relação ao risco da população geral, que é aproximadamente igual a 2-3%¹. Os dados disponíveis mostram que o risco é dependente da dose. O risco é maior com doses mais elevadas (superior a 1 g/dia). Não é possível, com base nos dados disponíveis, estabelecer uma dose limiar abaixo da qual não exista risco.

Os tipos mais comuns de malformações incluem defeitos no tubo neural, dismorfismo facial, lábio leporino e fenda palatina, cranioestenose, patologias cardíacas, renais e urogenitais, defeitos dos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

2. ALTERAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO

A exposição ao valproato durante a gestação pode ter efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico das crianças expostas. O risco parece ser dependente da dose, mas com base nos dados disponíveis não é possível estabelecer uma dose limiar abaixo da qual não exista risco. O período gestacional exato de risco para estes efeitos é incerto e a possibilidade de existir risco durante todo o período de gravidez não pode ser excluída.

Estudos²⁻⁸ realizados em crianças em idade pré-escolar que foram expostas ao valproato durante a gestação mostram que até 30-40% têm atrasos no seu desenvolvimento inicial, como fala e/ou locomoção tardia, menor capacidade intelectual, dificuldades no discurso (fala e compreensão) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (6 anos), com história de exposição ao valproato durante a gestação, foi em média 7-10 pontos inferior ao de crianças expostas a outros antiepiléticos⁹. Embora não possa

ser excluída a presença de fatores de confundimento, há evidência que em crianças expostas ao valproato o risco de deficiência intelectual pode ser independente do QI materno.

Os dados sobre os resultados a longo prazo são limitados.

Os dados disponíveis mostram que crianças que foram expostas ao valproato durante a gestação estão em maior risco de desenvolver perturbações do espectro do autismo (aproximadamente 3 vezes superior) e autismo infantil (aproximadamente 5 vezes superior) quando comparadas com a população geral do estudo¹⁰.

Dados limitados sugerem que as crianças que foram expostas ao valproato durante a gestação podem ser mais propensas a desenvolver sintomas de perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA)¹¹⁻¹².

TRATAMENTO DE DOENTES DO SEXO FEMININO COM VALPROATO

A. PRIMEIRA PRESCRIÇÃO EM CRIANÇAS DO SEXO FEMININO

Após avaliação médica, está a considerar prescrever valproato à doente:

- Confirme que o tratamento com valproato é apropriado para a doente (ou seja, todos os outros tratamentos possíveis não foram eficazes ou tolerados).
- Discuta os seguintes tópicos com a doente e membros relevantes da família/prestadores de cuidados:
 - Riscos para a gravidez associados à doença subjacente;
 - Riscos relacionados com o tratamento, incluindo os riscos associados à utilização de valproato durante a gravidez;
 - Necessidade de utilização de um método contraceutivo eficaz para evitar uma gravidez não planeada.
 - Necessidade de uma revisão periódica do tratamento.
- Avalie o momento mais adequado para aconselhar a doente a usar métodos contraceutivos eficazes e indique-lhe um especialista, se necessário.
- Confirme que a doente/membros da família/prestadores de cuidados compreenderam as potenciais consequências em caso de gravidez e têm um nível adequado de compreensão dos riscos.
- Foram desenvolvidos dois documentos para o ajudar e que se encontram em anexo a este guia:
 - Guia de Informação à Doente com o sumário da informação de segurança teratogénica e que realça os pontos-chave para a gestão do tratamento:
 - Leia-o uma vez que pode ajudá-lo a fornecer a informação apropriada à doente.
 - Forneça uma cópia à doente.
 - Formulário de Comunicação de Informação de Risco:
 - Deve ser assinado pela doente e/ou representante legal da mesma
 - Uma cópia deve ser fornecida à doente e/ou representante legal da mesma
- Mantenha no registo médico da doente:
 - Uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco assinado
- Aconselhe a doente/membros da família/prestadores de cuidados a contactá-lo imediatamente ou ao médico de família
(no caso do valproato ser prescrito para a profilaxia da enxaqueca *)
 - Se a doente engravidar ou suspeitar que possa estar grávida.

* Indicação terapêutica aprovada em Portugal apenas para o medicamento Dipelexil-R.

- Planeie reavaliar a necessidade do tratamento quando a doente atingir a idade fértil.

B. MULHERES EM IDADE FÉRTIL QUE NÃO ESTEJAM A PLANEAR ENGRAVIDAR

Após avaliação médica, está a considerar prescrever valproato à doente:

- Confirme que o tratamento com valproato é apropriado para a doente (ou seja, todos os outros tratamentos possíveis não foram eficazes ou tolerados).
- Discuta os seguintes tópicos com a doente:
 - Riscos para a gravidez associados à doença subjacente;
 - Riscos relacionados com o tratamento, incluindo os riscos associados à utilização de valproato durante a gravidez;
 - Necessidade de utilização de um método contraceutivo eficaz para evitar uma gravidez não planeada.
 - Necessidade de revisão periódica do tratamento

- Avalie a relevância do aconselhamento pré-concepcional.
- Confirme que a doente compreendeu os potenciais riscos para o feto associados à utilização de valproato durante a gravidez, que tem um nível de conhecimento adequado sobre esses riscos e concorda em cumprir com as condições para a gravidez.

Para tal foram desenvolvidos os seguintes documentos para suporte:

- Guia de Informação à Doente com o sumário da informação de segurança teratogénica e que realça os pontos-chave para a gestão do tratamento.
 - Forneça uma cópia à doente
- Formulário de Comunicação de Informação de Risco:
 - Deve ser assinado pela doente
 - Uma cópia deve ser fornecida à doente
- Mantenha no registo médico da doente:
 - Uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco assinado
- Aconselhe a doente a contactá-lo:
 - Se engravidar ou suspeitar que possa estar grávida;
 - Em caso de ocorrer qualquer evento adverso associado ao tratamento;
 - Se ela pensa em constituir família.

C. MULHERES EM IDADE FÉRTIL E QUE ESTEJAM A PLANEAR ENGRAVIDAR

- Se o valproato foi prescrito para a profilaxia da enxaqueca, interrompa o tratamento e mude para um medicamento alternativo.
- Lembre a doente dos riscos teratogénicos e dos riscos de problemas no desenvolvimento da criança, que podem ser gravemente debilitantes, associados ao uso de valproato, mas também sobre os riscos de convulsões ou doença bipolar não tratadas.
- Reavalie a relação benefício/risco da terapêutica com valproato, qualquer que seja a indicação:
 - Considere se é possível a interrupção do tratamento ou mudar para um tratamento alternativo.
 - Se após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, for decidido que o tratamento com valproato não é descontinuado durante a gravidez, recomenda-se usar a menor dose eficaz possível e dividir a dose diária em várias pequenas doses a tomar ao longo do dia. O uso de uma formulação de libertação prolongada pode ser preferível a outras formas farmacêuticas.
 - Tanto o valproato em monoterapia como o valproato em politerapia estão associados a malformações congénitas. Os dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética que inclui o valproato está associada a um aumento deste risco em relação à monoterapia com o valproato.
 - O uso de suplemento de ácido fólico pode reduzir o risco de defeitos do tubo neural, mas a evidência não sugere que reduza o risco de defeitos congénitos resultantes da exposição ao valproato durante a gestação.
- Considere encaminhar a doente para um especialista para aconselhamento antes da conceção.
- Confirme que a doente compreendeu os potenciais riscos do uso do valproato durante a gravidez e tem um nível de compreensão adequado sobre esses riscos.
 - Forneça uma cópia do Guia de Informação à Doente com o sumário dos riscos
 - Formulário de Comunicação de Informação de Risco
 - Deve ser assinado por si e pela doente
 - Uma cópia deve ser fornecida à doente
- Mantenha no registo médico da doente:
 - Uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco assinado
- Aconselhe a doente a contactar o médico de família imediatamente assim que engravidar ou suspeite que possa estar grávida com o objetivo de iniciar a monitorização adequada da gravidez, incluindo monitorização pré-natal para detetar a possível ocorrência de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

D. MULHERES COM GRAVIDEZ NÃO PLANEADA

- No caso do valproato ter sido prescrito para a profilaxia da enxaqueca, pare o tratamento e mude para um tratamento alternativo: marque uma consulta urgente com a doente para reavaliar esta situação.
- Marque com a doente uma consulta urgente para reavaliar o tratamento o mais cedo possível, reconsiderando os benefícios e os riscos do valproato.

- Diga-lhe que continue a fazer o tratamento até à consulta, a menos que seja capaz de lhe dar outro conselho com base na sua avaliação da situação.
 - Se após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, for decidido que o tratamento com valproato não é descontinuado durante a gravidez, recomenda-se usar a menor dose eficaz possível e dividir a dose diária em várias pequenas doses a tomar ao longo do dia. O uso de uma formulação de libertação prolongada pode ser preferível a outras formas farmacêuticas.
 - Tanto o valproato em monoterapia como o valproato em politerapia estão associados a malformações congénitas. Os dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética que inclui o valproato está associada a um aumento deste risco em relação à monoterapia com o valproato.
 - O uso de suplemento de ácido fólico pode reduzir o risco de defeitos do tubo neural, mas a evidência não sugere que reduza o risco de defeitos congénitos resultantes da exposição ao valproato durante a gestação.
 - Confirme que a doente:
 - Compreendeu os riscos relacionados com o uso do valproato durante a gravidez
 - Recebeu o Guia de Informação à Doente
 - Recebeu e assinou o Formulário de Comunicação de Informação de Risco Uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco assinado é mantida nos registos médicos da doente.
- Inicie uma monitorização pré-natal especializada com o objetivo de monitorizar o desenvolvimento fetal, incluindo possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

RESUMO

A. PRIMEIRA PRESCRIÇÃO EM CRIANÇAS DO SEXO FEMININO

1. Explique os riscos potenciais da doença em si para o feto e os riscos associados ao uso de valproato durante a gravidez
2. Avalie a necessidade da doente fazer tratamento com valproato
3. Informe a doente sobre a necessidade de usar um método contraceptivo eficaz assim que seja relevante
4. Assegure que a doente recebe o Guia de Informação à Doente e que a doente / representante legal assina o Formulário de Comunicação de Informação de Risco
5. Assegure que uma cópia assinada do Formulário de Comunicação de Informação de Risco é mantida nos registos médicos da doente
6. Quando aplicável, aconselhe a doente/membros da família/prestadores de cuidados a contactá-lo imediatamente (ou ao médico de família, no caso do valproato ser prescrito para a profilaxia da enxaqueca *) se a doente engravidar ou suspeitar que possa estar grávida.

* Indicação terapêutica aprovada em Portugal apenas para o medicamento Dilepexil-R.

B. MULHERES EM IDADE FÉRTIL QUE NÃO ESTEJAM A PLANEAR ENGRAVIDAR

1. Explique os riscos potenciais do tratamento e da doença não tratada para o feto
2. Avalie a necessidades da doente fazer tratamento com valproato
3. Informe a doente sobre a necessidade de usar um método contraceptivo eficaz
4. Confirme que a doente recebe o Guia de Informação à Doente e assina o Formulário de Comunicação de Informação de Risco
5. Assegure que uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco é mantida nos registos médicos da doente
6. Aconselhe a doente a contactá-lo imediatamente se engravidar ou suspeitar que possa estar grávida

C. MULHERES EM IDADE FÉRTIL E QUE ESTEJAM A PLANEAR ENGRAVIDAR

1. Explique os riscos potenciais da doença para o feto, independentemente do risco do uso do valproato
2. Reavalie a relação benefício/risco da terapêutica da doente
3. Adapte o tratamento atual. Se o valproato foi prescrito para a profilaxia da enxaqueca, interrompa o tratamento e mude para um medicamento alternativo.
4. Aconselhe a doente a contactá-lo assim que engravide ou suspeite que possa estar grávida
5. Confirme que a doente recebe o Guia de Informação à Doente e assine o Formulário de Comunicação de Informação de Risco
6. Garanta que uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco é mantida nos registos médicos da doente

D. MULHERES COM GRAVIDEZ NÃO PLANEADA

1. Informe a doente para continuar o tratamento até à consulta
2. Agende uma consulta urgente
3. Reavalie a relação benefício/risco da terapêutica da doente. Se o valproato foi prescrito para a profilaxia da enxaqueca, interrompa o tratamento e mude para um medicamento alternativo.
4. Assegure que a doente compreendeu os riscos associados à utilização de valproato durante a gravidez
5. Confirme que a doente recebe o Guia de Informação à Doente e assine o Formulário de Comunicação de Informação de Risco
6. Garanta que uma cópia do Formulário de Comunicação de Informação de Risco é mantida nos registos médicos da doente

LISTA DOS MEDICAMENTOS CONTENDO VALPROATO DISPONÍVEIS NO MERCADO PORTUGUÊS

Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica
Depakine	400 mg/4 ml	Pó e solvente para solução injetável
Depakine	200 mg/ml	Solução oral
Depakine	40 mg/ml	Xarope
Depakine Chrono 300	300 mg	Comprimido de libertação prolongada
Depakine Chrono 500	500 mg	Comprimido de libertação prolongada
Depakine Chronosphere	50 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	50-350 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	100 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	250 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	500 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	500-1000 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	750 mg	Granulado de libertação modificada
Depakine Chronosphere	1000 mg	Granulado de libertação modificada
Ácido Valpróico Ratiopharm 300 mg Comprimidos de libertação prolongada	300 mg	Comprimido de libertação prolongada
Ácido Valpróico Ratiopharm 500 mg Comprimidos de libertação prolongada	500mg	Comprimido de libertação prolongada
Diplexil-R	250 mg	Comprimido revestido
Diplexil-R	500 mg	Comprimido revestido
Diplexil	200 mg	Comprimido revestido
Diplexil	500 mg	Comprimido gastrorresistente
Diplexil	200 mg/ml	Solução oral
Diplexil 150	150 mg	Cápsula de libertação prolongada
Diplexil 300	300 mg	Cápsula de libertação prolongada
Diplexil 500	500 mg	Granulado de libertação prolongada
Diplexil 1000	1000 mg	Granulado de libertação prolongada
Diplexil	100 mg/ml	Solução injetável
Ácido Valpróico Generis	300 mg	Comprimido de libertação prolongada
Ácido Valpróico Generis	500 mg	Comprimido de libertação prolongada
Ácido Valpróico Generis	400 mg/4 ml	Pó e solvente para solução injetável

Ácido Valpróico Sandoz 300 mg Comprimidos de liberação prolongada	300 mg	Comprimido de liberação prolongada
Ácido Valpróico Sandoz 500 mg Comprimidos de liberação prolongada	500mg	Comprimido de liberação prolongada

REFERÊNCIAS

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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 et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3): 339-43.
3. Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.
4. Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12): 2234-40.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
7. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
8. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
9. 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 Mar;12(3):244-52
10. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
11. Cohen MJ et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.
12. 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



ratiopharm

