

São Paulo, novembro de 2018

Caro profissional da saúde,

Esta carta está sendo enviada de acordo com as orientações da European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos - EMA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para informá-lo sobre novas contraindicações importantes, advertências e medidas de reforço para evitar a exposição ao valproato durante a gravidez.

RESUMO:

Valpakine® (valproato sódico) não deve ser usado em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não sejam tolerados.

Os fetos expostos via intrauterina ao Valpakine® (valproato sódico) apresentam um risco elevado de distúrbios graves do neurodesenvolvimento (em até 30-40% dos casos) e de malformações congênitas (em aproximadamente 10% dos casos).

NA GRAVIDEZ E EM MULHERES FÉRTEIS, APLICAM-SE NOVAS CONTRAINDICAÇÕES:

Na epilepsia

- Valpakine® (valproato sódico) é contraindicado na gravidez, a menos que não exista um tratamento alternativo adequado.
- Valpakine® (valproato sódico) é contraindicado em mulheres férteis, a menos que as condições do programa de prevenção à gravidez (descritas abaixo) sejam cumpridas.

Para mulheres férteis em uso de Valpakine® (valproato sódico), o tratamento precisará ser reavaliado para decidir se as condições do **Programa de Prevenção à Gravidez** (descritas abaixo) estão sendo cumpridas.

PRINCIPAIS ELEMENTOS DO PROGRAMA DE PREVENÇÃO À GRAVIDEZ:

O prescritor deve garantir que:

- Circunstâncias individuais sejam avaliadas em cada caso e discutidas com a paciente. Isso é para garantir o envolvimento da paciente e a compreensão das opções terapêuticas, juntamente com os riscos e as medidas necessárias para mitigar os riscos.
- O potencial para engravidar seja avaliado em todas as pacientes.
- A paciente tenha compreendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos ao feto exposto ao valproato no útero.
- A paciente compreenda a necessidade de se submeter a um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, conforme necessário.
- A paciente seja aconselhada em relação à contracepção, e que seja capaz de entender a necessidade de usar contracepção efetiva, sem interrupção durante todo o tratamento com valproato.
- A paciente compreenda a necessidade de uma revisão regular (pelo menos anual) do tratamento por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia.
- A paciente compreenda a necessidade de consultar seu médico assim que ela estiver planejando a gravidez, para garantir uma discussão oportuna e mudar para opções alternativas de tratamento antes da concepção, e antes que a contracepção seja interrompida.
- A paciente compreenda a necessidade de consultar urgentemente seu médico em caso de gravidez.
- A paciente receba o **Guia do Paciente**.
- A paciente tenha reconhecido que entendeu os riscos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato (**Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos**).

Essas condições também dizem respeito a mulheres que não são sexualmente ativas, a menos que o prescritor considere que existam razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

INSTRUÇÕES MAIS DETALHADAS RELACIONADAS AOS SEGUINTE TÓPICOS SÃO FORNECIDAS NO ANEXO DESTA CARTA:

- Uso de valproato em crianças do sexo feminino.
- Necessidade de descartar a gravidez antes de iniciar o valproato.
- Uso de métodos contraceptivos eficazes.
- Revisão anual do tratamento por um especialista.
- Uso do formulário anual de reconhecimento de riscos (no início do tratamento e durante a revisão do tratamento, pelo menos anualmente).
- O que fazer com o tratamento de valproato no momento do planejamento da gravidez e durante a gravidez.
- Medidas específicas a serem adotadas pelo farmacêutico, tais como o fornecimento do cartão do paciente.

As informações de segurança dos produtos contendo valproato serão atualizadas adequadamente.

MATERIAIS EDUCATIVOS:

Para ajudar os profissionais da saúde e pacientes a evitarem exposição ao valproato durante a gravidez, um **Cartão do Paciente**, um **Guia do Paciente**, um **Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos** e um **Guia para prescritores, farmacêuticos e outros profissionais da saúde** envolvidos no tratamento de mulheres em idade fértil que usam valproato, estarão disponíveis para informar aos profissionais da saúde e aos pacientes/cuidadores sobre os riscos do valproato e as condições de uso.

Um **Guia do Paciente** e um **Cartão do Paciente** devem ser fornecidos a todas as mulheres em idade fértil que usam o valproato. Um **Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos** precisa ser usado pelos especialistas no momento do início do tratamento e durante cada revisão anual do tratamento com valproato.

INFORMAÇÕES BÁSICAS:

Em 2014, as advertências e restrições sobre o uso de medicamentos com valproato em pacientes do sexo feminino foram reforçadas, com o objetivo de minimizar o risco de malformações e problemas de desenvolvimento em fetos expostos ao valproato no útero. Os especialistas em segurança do EMA, o Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), analisaram o impacto dessas medidas após preocupações de que elas não foram suficientemente eficazes para aumentar a conscientização e reduzir o uso de valproato adequadamente durante a gravidez. O PRAC considerou essas preocupações bem fundamentadas e, por conseguinte, recomendou a implementação de ações adicionais.

RISCO DE RESULTADOS ANORMAIS NA GRAVIDEZ:

A depender da dose utilizada, o uso de valproato está associado a um risco de resultados anormais na gravidez, seja no caso em que é administrado isoladamente ou em quando há combinação com outros medicamentos. Os dados sugerem que quando o valproato é administrado para epilepsia com outros medicamentos, o risco de resultados anormais na gravidez é maior do que quando o valproato é administrado isoladamente.

- O risco de malformações congênitas é de aproximadamente 10%, enquanto estudos em crianças na pré-escola mostram que até 30-40% das crianças cujas mães foram expostas ao valproato durante a gestação apresentaram atrasos no desenvolvimento tais como: falar e caminhar tardiamente, habilidades intelectuais reduzidas, competências linguísticas insatisfatórias (fala e compreensão) e problemas de memória.^{1,2,3,4,5}
- O quociente de inteligência (QI) medido em crianças em idade escolar (de 6 anos), cujas mães foram expostas ao valproato durante a gestação, foi em média 7-10 pontos a menos do que em crianças cujas mães utilizavam outros antiepilépticos.⁶
- Os dados de literatura mostram que as crianças cujas mães foram expostas ao valproato durante a gravidez estão em risco elevado de transtorno do espectro autista (aproximadamente três vezes) e autismo infantil (aproximadamente cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo.⁷
- Dados limitados sugerem que crianças cujas mães utilizaram valproato durante a gravidez podem ter maior probabilidade de desenvolver sintomas de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH).⁸

ENTRE EM CONTATO PARA RELATAR:

Qualquer evento adverso suspeito deve ser relatado para o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Ou para o Serviço de Atendimento ao Consumidor por meio do **0800 703 0014**.

Este medicamento está sujeito a monitoramento adicional.

PONTO DE CONTATO DA EMPRESA:

Caso tenha qualquer questionamento ou necessidade de informações adicionais em relação ao Valpakine® (valproato sódico), por favor, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor por meio do **0800 703 0014**.

ANEXO:

Mais detalhes sobre o **Programa de Prevenção à Gravidez**.

As informações a seguir devem ser lidas em conjunto com as condições do Programa de Prevenção à Gravidez que estão descritas na carta.

Crianças do sexo feminino

- Valproato não deve ser prescrito a crianças do sexo feminino ou a mulheres em idade fértil, a menos que não exista um tratamento alternativo adequado.
- Os prescritores devem garantir que os pais/cuidadores de crianças do sexo feminino compreendam a necessidade de contatar um especialista, uma vez que a criança do sexo feminino usando valproato experimente a menarca.
- O prescritor deve assegurar que os pais/cuidadores de crianças do sexo feminino, que tiveram o período de menarca, recebam informações abrangentes sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos em fetos expostos ao valproato durante a gravidez.
- Em pacientes que tiveram o período de menarca, o especialista em prescrição deve reavaliar a necessidade da terapia com valproato anualmente e considerar opções alternativas de tratamento. Se o valproato for o único tratamento adequado, deve-se discutir a necessidade de usar métodos contraceptivos eficazes e todas as outras condições do programa de prevenção à gravidez devem ser discutidas. Todo esforço deve ser feito pelo especialista para mudar as crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes que atinjam a idade adulta.

TESTE DE GRAVIDEZ:

É preciso assegurar que a paciente não esteja grávida antes do início do tratamento com valproato. O tratamento com valproato não deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar, sem um teste de gravidez negativo (teste de gravidez no plasma), confirmado por um profissional da saúde, para excluir o uso não intencional na gravidez.

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS:

As mulheres em idade fértil que receberam a prescrição de valproato devem usar métodos contraceptivos eficazes sem interrupção durante toda a duração do tratamento com valproato. Estas pacientes devem receber informações abrangentes sobre a prevenção da gravidez e devem ser encaminhadas para orientação contraceptiva se não estiverem usando métodos contraceptivos eficazes. Deve ser utilizado pelo menos um método contraceptivo eficaz (preferencialmente uma forma independente do usuário, como um dispositivo intrauterino ou implante) ou duas formas complementares de contracepção, incluindo um método de barreira. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso ao escolher o método de contracepção, envolvendo a paciente na discussão para garantir seu engajamento e cumprimento das medidas escolhidas. Deve-se seguir todas as orientações sobre métodos contraceptivos eficazes, mesmo que a paciente tenha amenorreia.

REVISÕES ANUAIS DO TRATAMENTO POR UM ESPECIALISTA:

O especialista deve, pelo menos, revisar anualmente se o valproato é o tratamento mais adequado para a paciente. O especialista deve discutir o **Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos** no início e durante cada revisão anual e garantir que a paciente compreendeu o seu conteúdo.

PLANEJAMENTO DA GRAVIDEZ:

Para a indicação de epilepsia, se uma mulher estiver planejando engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar as opções alternativas de tratamento. Todo esforço deve ser feito para mudar para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção, e antes que os métodos contraceptivos sejam descontinuados. Se a mudança não for possível, a mulher deve receber aconselhamento adicional sobre os riscos do valproato para o feto para fundamentar sua tomada de decisão informada em relação ao planejamento familiar.

EM CASO DE GRAVIDEZ:

Valproato como tratamento para epilepsia é contraindicado na gravidez, a menos que não exista um tratamento alternativo adequado.

Se uma mulher usando valproato engravidar, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para reavaliar o tratamento com valproato e considerar as opções alternativas de tratamento. Durante a gravidez, as convulsões tônico-clônicas maternas e o estado epiléptico com hipóxia podem acarretar um risco particular de óbito para a mãe e o feto.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato na gravidez e após uma consideração cuidadosa do tratamento alternativo, em circunstâncias excepcionais, uma mulher grávida deve receber valproato para a epilepsia, recomenda-se:

- Usar a menor dose eficaz e dividir a dose diária de valproato em várias doses pequenas a serem administradas ao longo do dia. O uso de uma formulação de liberação prolongada pode ser preferível a outras formulações de tratamento com o objetivo de evitar picos elevados de concentrações plasmáticas.

Todas as pacientes com uma gravidez exposta ao valproato e seus parceiros devem ser encaminhados a um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta. O monitoramento pré-natal especializado deve acontecer para detectar a possível ocorrência de defeitos do tubo neural ou outras malformações. A suplementação de folato antes da gravidez pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural, que podem ocorrer em todas as gestações. No entanto, evidências disponíveis não sugerem que ele previne os defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato.

OS FARMACÊUTICOS DEVEM GARANTIR QUE:

- O **Cartão do Paciente** seja fornecido em todas as dispensações de valproato e que as pacientes compreendam seu conteúdo.
- As mensagens de segurança sejam reforçadas, incluindo a necessidade de métodos contraceptivos eficazes.
- As pacientes sejam aconselhadas a não interromper a medicação com valproato e a contatar imediatamente um especialista em caso de gravidez planejada ou suspeita de gravidez.

Referências: **1.** Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224. **2.** Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65. **3.** Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647. **4.** Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605. **5.** Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236. **6.** Meador KJ, et al. 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 et, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703. **8.** Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246.

Cartão da Paciente para Valpakine® (valproato sódico):

Métodos contraceptivos e gravidez

O que você deve saber*

- Valpakine® (valproato sódico) é um medicamento eficaz para epilepsia.
- Valpakine® (valproato sódico) pode prejudicar gravemente o feto quando administrado durante a gravidez.
- Sempre use métodos contraceptivos eficazes sem interrupção durante todo o tratamento com valproato.
- Lembre-se de visitar seu especialista pelo menos a cada ano.

**Isso se aplica a todas as pacientes do sexo feminino que usam valproato e podem engravidar.*

SABR VPA 18.10.1587 a - Nov/2018

Mantenha este cartão seguro para que você saiba sempre o que fazer.

Cartão da Paciente para Valpakine® (valproato sódico):

Métodos contraceptivos e gravidez

O que você deve fazer*

- Leia atentamente a bula antes de utilizar.
- Nunca interrompa a administração do valproato sem a recomendação do seu médico, uma vez que o seu estado pode piorar.
- Se você estiver pensando em ter um bebê, não pare de usar o valproato e os métodos contraceptivos antes de conversar com seu médico.
- Se você acha que está grávida, agende uma consulta urgente com seu médico.
- Peça ao seu médico o **Guia do Paciente**.

**Isso se aplica a todas as pacientes do sexo feminino que usam valproato e podem engravidar.*

Mantenha este cartão seguro para que você saiba sempre o que fazer.

Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos

Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos para pacientes do sexo feminino e mulheres em idade fértil tratadas com Valpakine® (valproato sódico)

Leia, preencha e assine este formulário durante a consulta com o especialista: no início do tratamento, na visita anual e quando a paciente estiver planejando uma gravidez ou estiver grávida. Isso é para garantir que a paciente do sexo feminino ou seu cuidador/representante legal tenha discutido com seu especialista e compreendido os riscos relacionados ao uso de valproato durante a gravidez.

Parte A - A ser preenchida e assinada pelo especialista

Nome da paciente ou cuidador/representante legal:

Confirmo que a paciente mencionada acima precisa de valproato, pois:

- essa paciente não responde adequadamente a outros tratamentos ou.....
- essa paciente não tolera outros tratamentos.....

Discuti as seguintes informações com a paciente ou cuidador/representante legal indicado acima:

Os riscos gerais em crianças expostas ao valproato durante a gravidez são:

- uma chance de aproximadamente 10% de defeitos congênitos e.....
- chance de até 30% a 40% de uma ampla gama de problemas precoces de desenvolvimento que podem levar a dificuldades de aprendizagem.....

Valproato não deve ser utilizado durante a gravidez (exceto em situações raras em que os pacientes epiléticos são resistentes ou intolerantes a outros tratamentos), e as condições do programa de prevenção à gravidez devem ser cumpridas.....

Necessidade de revisão regular (pelo menos anual) e necessidade de continuar o tratamento com valproato por um especialista.....

Necessidade de teste de gravidez negativo no início do tratamento e conforme necessário a partir de então (se estiver em idade fértil).....

Necessidade de um método contraceptivo eficaz sem interrupção durante todo o tratamento com valproato (se estiver em idade fértil).....

Necessidade de agendar uma consulta com seu médico assim que ela estiver planejando engravidar, para garantir uma discussão oportuna e troca para opções de tratamento alternativo antes da concepção e antes que os métodos contraceptivos sejam descontinuados.....

Necessidade de entrar em contato com seu médico imediatamente para uma revisão urgente do tratamento em caso de gravidez suspeita ou inadvertida.....

Entreguei uma cópia do **Guia do Paciente** à paciente ou cuidador/representante legal.....

Em caso de gravidez, confirmo que esta paciente grávida:

- recebeu a dose eficaz mais baixa possível de valproato para minimizar o possível efeito nocivo no feto.....
- é informada sobre as possibilidades de apoio ou aconselhamento durante a gravidez e monitoramento adequado do seu bebê se estiver grávida.....

Nome do Especialista: _____

Data: _____

Assinatura: _____

Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos

Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos para pacientes do sexo feminino e mulheres em idade fértil tratadas com Valpakine® (valproato sódico)

Leia, preencha e assine este formulário durante a consulta com o especialista: no início do tratamento, na visita anual e quando a paciente estiver planejando uma gravidez ou estiver grávida. Isso é para garantir que a paciente do sexo feminino ou seu cuidador/representante legal tenha discutido com seu especialista e compreendido os riscos relacionados ao uso de valproato durante a gravidez.

Parte B - A ser preenchida e assinada pela paciente ou cuidador/representante legal

Discuti o seguinte com meu especialista e compreendi:

O motivo pelo qual preciso de valproato em vez de outro medicamento.....

Que eu devo visitar um especialista regularmente (pelo menos anualmente) para avaliar se o tratamento com valproato continua sendo a melhor opção para mim.....

Os riscos em crianças cujas mães administraram valproato durante a gravidez são:

- uma chance de aproximadamente 10% de defeitos congênitos e chance de até 30% a 40% de uma ampla gama de problemas precoces de desenvolvimento que podem levar a dificuldades significativas de aprendizagem.....

Porque preciso de um teste de gravidez negativo no início do tratamento e, se necessário, depois disso (se estiver em idade fértil).....

Que eu devo usar um método contraceptivo eficaz sem interrupção durante todo o tratamento com valproato (se estiver em idade fértil).....

Discutimos as possibilidades de métodos contraceptivos eficazes ou planejamos uma consulta com um profissional experiente em aconselhamento sobre métodos contraceptivos eficazes.....

Necessidade de revisão regular (pelo menos anual) e necessidade de continuar o tratamento com valproato por um especialista.....

Necessidade de consultar meu médico assim que estiver planejando engravidar, para garantir uma discussão oportuna e troca para opções de tratamento alternativo antes da concepção e antes que os métodos contraceptivos sejam descontinuados.....

Que devo solicitar uma consulta **urgente** se achar que estou grávida.....

Recebi uma cópia do **Guia do Paciente**.....

Em caso de gravidez, discuti o seguinte com meu especialista e compreendi:

- As possibilidades de apoio ou aconselhamento durante a gravidez.....
- A necessidade de monitoramento adequado do meu bebê se estiver grávida.....

Nome do Paciente ou Responsável: _____

Data: _____

Assinatura: _____

GUIA DO PACIENTE

Valproato (Valpakine®) - Métodos contraceptivos e gravidez: o que você deve saber


GUIA DO PACIENTE

Este guia é para você caso seja uma menina ou uma mulher que está em tratamento com algum medicamento que contenha valproato ou seu cuidador/representante legal.

É uma medida de minimização de risco que faz parte do **Programa de Prevenção à Gravidez** do valproato, com o objetivo de minimizar a exposição ao valproato durante a gravidez.

Ele contém informações importantes sobre o risco do uso de valproato durante a gravidez.

**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*



Este guia é para meninas e mulheres em idade fértil que estão em tratamento com qualquer medicamento que contenha valproato ou para o seu cuidador/representante legal.

- Ele contém informações importantes sobre o risco do uso de valproato durante a gravidez.
- É importante ler este documento se o seu médico tiver recomendado valproato como o melhor tratamento para você.
- Os tipos de riscos de usar valproato durante a gravidez são os mesmos para todas as meninas e mulheres que usam valproato.

Leia este guia com a bula no interior da caixa do remédio.

- É importante que leia a bula, mesmo que esteja usando o valproato durante algum tempo.
- Isso é porque ela contém as informações mais atualizadas sobre o seu medicamento.

Você pode achar útil falar sobre este guia com seu parceiro, amigos e familiares.

- Pergunte ao seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

Mantenha consigo este guia. Você pode precisar lê-lo novamente.



**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*



ÍNDICE

1. Lembretes importantes.....	3
2. Métodos contraceptivos para adolescentes do sexo feminino e mulheres que podem engravidar.....	4
3. Quais são os riscos do uso de valproato* durante a gravidez?.....	5
4. Defeitos congênitos.....	6
5. Problemas de desenvolvimento e de aprendizagem.....	7
6. O que isso significa para mim?.....	8
• Estou começando o tratamento com valproato.....	8
• Estou em tratamento com valproato e não planejo engravidar.....	10
• Estou em tratamento com valproato e planejo engravidar.....	11
• Estou em tratamento com valproato e engravidei.....	12

**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*

1

LEMBRETES IMPORTANTES

- ❑ Valproato é um medicamento eficaz para epilepsia.
- ❑ Valproato só deve ser utilizado por mulheres e meninas quando nenhum outro medicamento funcionar, pois o valproato pode prejudicar gravemente o feto quando administrado durante a gravidez. Seja qual for a sua doença, nunca pare o tratamento com valproato, a menos que seu médico recomende.
- ❑ Sempre use métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com valproato.
 - ❑ Use métodos contraceptivos durante todo o tempo que estiver utilizando valproato.
 - ❑ Não pare de usar métodos contraceptivos em nenhum momento.

Seu médico recomendará a contracepção eficaz para você. Isso é para impedir que você tenha uma gravidez não planejada.
- ❑ Agende uma consulta urgente com seu médico caso ache que está grávida.
- ❑ Consulte seu médico imediatamente se você estiver pensando em ter um bebê e não pare de usar métodos contraceptivos até que você tenha feito isso.
- ❑ Nunca interrompa a administração do valproato, a menos que o seu médico recomende, pois seu estado pode piorar.
- ❑ Lembre-se de consultar seu especialista regularmente - pelo menos anualmente.
- ❑ Durante esta consulta, você e seu médico discutirão e assinarão o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** para assegurar que você esteja bem ciente e compreenda os riscos do uso de valproato durante a gravidez.

2

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS PARA PACIENTES DO SEXO FEMININO COM POTENCIAL DE ENGRAVIDAR

POR QUE EU DEVO USAR MÉTODOS CONTRACEPTIVOS?

Sempre use métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com valproato:

- Use métodos contraceptivos durante todo o tempo que estiver administrando valproato.
- Não pare de usar métodos contraceptivos em nenhum momento.

Seu médico recomendará métodos contraceptivos eficazes para você. Isso é para impedir que você tenha uma gravidez não planejada.

QUE TIPO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS DEVO USAR?

Discuta com seu médico os melhores métodos contraceptivos para você.

Consulte seu médico ou ginecologista/obstetra para aconselhamento completo.



**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*

3

QUAIS SÃO OS RISCOS DE USAR VALPROATO* DURANTE A GRAVIDEZ?

RISCOS PARA SEU FETO

Se você usar valproato quando estiver grávida, ele pode prejudicar gravemente o feto.

- Os riscos são maiores com o valproato do que com outros medicamentos para epilepsia.
- Os riscos estão presentes mesmo com doses menores de valproato - quanto maior a dose, maior o risco.

COMO O MEU FILHO PODE SER PREJUDICADO?

O uso de valproato durante a gravidez pode prejudicar o seu filho de duas formas:

- Defeitos que poderão ser observados no feto durante a gravidez ou quando a criança nascer (congenitos).
- Problemas com desenvolvimento e aprendizagem conforme a criança cresce.



4

DEFEITOS CONGÊNITOS

ADMINISTRAR VALPROATO DURANTE A GRAVIDEZ PODE CAUSAR DEFEITOS CONGÊNITOS GRAVES.

Em mulheres na população geral:

- 2 a 3 bebês em cada 100 apresentarão um defeito congênito.

Em mulheres que administram valproato enquanto estão grávidas:

- Cerca de 10 bebês em cada 100 apresentarão um defeito congênito.

Que tipo de defeitos congênitos podem acontecer?

- Espinha bífida - onde os ossos da coluna não se desenvolvem adequadamente.
- Malformações da face e crânio - incluindo "fenda labial" e "fenda palatina". É onde o lábio superior e os ossos do rosto são divididos.
- Malformações dos membros, coração, rim, trato urinário e órgãos sexuais.



**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*

5

PROBLEMAS DE DESENVOLVIMENTO E DE APRENDIZAGEM

ADMINISTRAR VALPROATO * DURANTE A GRAVIDEZ PODE AFETAR O DESENVOLVIMENTO DO SEU FILHO À MEDIDA QUE ELE CRESCE.

Em mulheres que administram valproato enquanto estão grávidas:

- Até 30 a 40 crianças em cada 100 podem apresentar problemas com o desenvolvimento.

Os efeitos em longo prazo não são conhecidos.

Os seguintes efeitos no desenvolvimento podem ser observados:

- Atraso em aprender, andar e falar.
- Inteligência inferior às outras crianças da mesma idade.
- Habilidades de fala e linguagem insatisfatórias.
- Problemas de memória.

Os filhos de mães que administram valproato na gravidez são mais propensos a apresentar autismo ou problemas no espectro autista.

As crianças podem ter maior probabilidade de apresentar sinais de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).



6

O QUE ISSO SIGNIFICA PARA MIM?

Escolha e leia as situações que se aplicam a você a partir das situações descritas abaixo:

- Estou começando o tratamento com valproato*.
- Estou em tratamento com valproato* e não planejo engravidar.
- Estou em tratamento com valproato* e planejo engravidar.
- Estou em tratamento com valproato* e engravidei.

ESTOU COMEÇANDO O TRATAMENTO COM VALPROATO*

O seu médico explicará a você porque acha que o valproato é o medicamento certo para você e lhe informará sobre todos os riscos conhecidos.

Se você é muito jovem para engravidar:

- Seu médico só deve prescrever o valproato se nenhum outro tratamento funcionar.
- É importante que você e seus pais/cuidadores conheçam esses riscos do valproato quando usado durante a gravidez. Isso é para que você saiba o que fazer quando tiver idade suficiente para ter filhos.
- Você ou seus pais/cuidadores devem entrar em contato com o especialista assim que você tiver sua primeira menstruação durante o uso de valproato.

**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*

Se você já tem idade suficiente para engravidar:

- Seu médico só deve lhe tratar com valproato se você não estiver grávida e estiver utilizando métodos contraceptivos.
- Seu médico pedirá que você realize um teste de gravidez antes de iniciar o valproato ou, posteriormente, se necessário. Isso é para garantir que você não esteja grávida.
- **Sempre use métodos contraceptivos eficazes ao administrar valproato:**
 - Use métodos contraceptivos durante todo o tempo que estiver administrando valproato.
 - Não pare de usar métodos contraceptivos em nenhum momento.
- Seu médico recomendará métodos contraceptivos eficazes para você.
- Isso é para garantir que você não engravide.
- Você precisará rever seu tratamento com seu médico regularmente (pelo menos a cada ano).
- Nesta visita inicial, o seu médico pedirá que você leia e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco**: isso é para garantir que você está bem ciente e compreendeu todos os riscos relacionados ao uso de valproato durante a gravidez e recomendações para evitar que você possa engravidar enquanto estiver administrando valproato.

Se você decidir que deseja engravidar, converse com seu médico sobre isso o mais rápido possível.

- Não interrompa o valproato ou o uso dos métodos contraceptivos - até que você tenha conseguido discutir isso com seu médico.
- Você precisa conversar com seu médico sobre os riscos para a saúde do seu bebê, enquanto mantém sua doença sob controle.

- Você e seu médico devem concordar sobre o que fazer com o seu tratamento antes de começar a tentar engravidar.

ESTOU EM TRATAMENTO COM VALPROATO* E NÃO PLANEJO ENGRAVIDAR

Sempre use métodos contraceptivos eficazes se estiver utilizando valproato e não planeja ter um bebê.

- Use métodos contraceptivos durante todo o tempo que estiver utilizando valproato.
- Não pare de usar métodos contraceptivos em nenhum momento.

Converse com seu médico ou ginecologista/obstetra na clínica de planejamento familiar se você precisar de aconselhamento sobre o método de contracepção.

Consulte seu médico imediatamente se você acha que está grávida.

Nunca pare de usar valproato até que você tenha discutido com seu médico, mesmo no caso de você ter engravidado, pois pode ser perigoso para você e seu bebê.

Você precisará rever seu tratamento com seu médico regularmente (pelo menos a cada ano).

Durante a visita anual, o seu médico pedirá que você leia e assinie o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco**: isso é para garantir que você está bem ciente e compreendeu todos os riscos relacionados ao uso de valproato durante a gravidez e recomendações para evitar que você possa engravidar enquanto estiver administrando valproato.

**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*

ESTOU EM TRATAMENTO COM VALPROATO* E PLANEJO ENGRAVIDAR

Se você está planejando um bebê, converse primeiro com seu médico, mas:

- **Continue administrando valproato.**
- **Continue usando métodos contraceptivos até que tenha conversado com seu médico.**

É importante que você não engravide até que você e seu médico tenham conversado.

- Seu médico pode precisar alterar o seu medicamento muito tempo antes de você engravidar - isso é para assegurar que a sua doença permaneça estável.
- Você precisa conversar sobre o que pode ser feito para reduzir os riscos para a saúde do seu bebê enquanto mantém a sua doença sob controle.

Você precisará rever seu tratamento com seu médico regularmente (pelo menos anualmente).

Durante essa consulta, seu médico pedirá que você leia e assinie o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco**: isso é para garantir que você está bem ciente e compreendeu todos os riscos e recomendações relacionadas ao uso de valproato durante a gravidez.

ESTOU EM TRATAMENTO COM VALPROATO* E ENGRAVIDEI

Se você acha que pode estar grávida:

Não pare de administrar valproato - pois a sua epilepsia pode piorar.

Converse imediatamente com seu médico. Isso é para que você possa conversar sobre suas opções. Seu médico pode informar a você que pode ser necessário mudar para outro tratamento e explicará como fazer a transição do valproato para este novo tratamento.

Os bebês de mães que administram valproato durante a gravidez estão em um risco maior de:

- defeitos congênitos;
- problemas de desenvolvimento e de aprendizagem.

Estes problemas podem afetar seriamente a vida do seu filho. Em algumas circunstâncias, pode nem sempre ser possível mudar para outro tratamento. Consulte seu médico para informações adicionais.

Durante essa visita, seu médico pedirá que você leia e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco**: isso é para garantir que você está bem ciente e compreendeu todos os riscos e recomendações relacionadas ao uso de valproato durante a gravidez.

Você será monitorada muito de perto:

- Isso é para garantir que a sua doença esteja controlada.
- É também para verificar como o seu bebê está se desenvolvendo.

**Valproato também é conhecido pelo nome comercial Valpakine®*



SABR VPA 18.10.1590a - Nov/2018

GUIA DO PACIENTE



GUIA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Informações sobre os riscos do uso de valproato (Valpakine®) em pacientes do sexo feminino e mulheres grávidas

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS E PREVENÇÃO DA GRAVIDEZ


Leia este guia com cuidado antes de prescrever valproato a pacientes do sexo feminino.

Este guia é uma medida de minimização de riscos do valproato que faz parte do **Programa de Prevenção à Gravidez**, com o objetivo de minimizar a exposição ao valproato durante a gravidez.



ÍNDICE

Finalidade deste Guia.....	2
Sumário Executivo.....	3
1. Informações sobre malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento.....	6
• Malformações congênitas.....	6
• Distúrbios do neurodesenvolvimento.....	7
2. O papel dos diferentes Profissionais da Saúde.....	8
3. Condições da prescrição de valproato: Programa de Prevenção à Gravidez.....	11
4. Tratamento de pacientes do sexo feminino com valproato.....	13
• Paciente do sexo feminino - primeira prescrição.....	13
• Mulheres férteis que não planejam engravidar.....	15
• Mulheres férteis que planejam engravidar.....	16
• Mulheres férteis com uma gravidez não planejada.....	18
5. Troca ou descontinuação do valproato.....	20
• Pacientes com epilepsia.....	20



FINALIDADE DESTE GUIA

Este **Guia para Profissionais da Saúde** é uma ferramenta educacional que faz parte do **Programa de Prevenção à Gravidez do valproato**, que tem como alvo tanto profissionais da saúde quanto pacientes.

Seu objetivo é fornecer informações sobre os riscos teratogênicos associados ao uso de valproato durante a gravidez, as ações necessárias para minimizar os riscos para suas pacientes e garantir que sua paciente tenha um nível adequado de compreensão do risco.

Ele fornece informações atualizadas sobre os riscos de **malformações congênitas e transtornos do neurodesenvolvimento** em crianças expostas ao valproato durante a gravidez.

A natureza dos riscos para crianças expostas ao valproato durante a gravidez é a mesma, independentemente da indicação para a qual o valproato foi prescrito. Portanto, as medidas de minimização de riscos descritas neste Guia aplicam-se ao uso de valproato, independentemente da indicação.


Os profissionais de saúde alvo identificados neste Guia incluem, mas não se limitam, a: Especialistas envolvidos no tratamento de epilepsia, Clínicos Gerais, Ginecologistas/Obstetras, Enfermeiros e Farmacêuticos.

As ferramentas educacionais para o valproato desenvolvidas especificamente para as pacientes do sexo feminino em idade fértil em tratamento com valproato compreendem:

- **O Guia do Paciente;**
- **O Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos;**
- **O Cartão do Paciente.**

Use este guia com o **Guia do Paciente**.

Você deve entregar uma cópia do **Guia do Paciente** a todas as suas pacientes tratadas com valproato – pacientes do sexo feminino em idade fértil (ou seus pais/responsável legal ou cuidador para pacientes menores de idade ou sem capacidade de tomar uma decisão informada).



Você deve usar o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** e documentar adequadamente tal uso, no início do tratamento com valproato, durante cada revisão anual do tratamento com valproato e no caso de qualquer gravidez que possa ocorrer durante o tratamento.

Você deve entregar o **Cartão do Paciente** às suas pacientes todas as vezes em que o valproato for prescrito.

Para pacientes menores de idade ou sem capacidade de tomar uma decisão informada, forneça as informações e orientações sobre métodos contraceptivos eficazes e sobre o uso de valproato durante a gravidez para seus pais/responsáveis legais/cuidadores e certifique-se de que eles compreendam claramente o conteúdo.

Leia a versão mais atualizada da Bula do Produto antes de prescrever ou dispensar o valproato.



SUMÁRIO EXECUTIVO

Valproato contém ácido valpróico que, quando administrado durante a gravidez, está associado a:

- Risco elevado de malformações congênitas.
- Risco elevado de distúrbios do neurodesenvolvimento.

ESPECIALISTAS E CLÍNICOS GERAIS*:

Valproato pode ser iniciado em pacientes do sexo feminino somente se outros tratamentos forem ineficazes ou não tolerados.

Certifique-se de que a paciente não está grávida antes de iniciar o tratamento com valproato. Não se deve iniciar o tratamento em mulheres férteis sem um resultado negativo no teste de gravidez (ou seja, teste de gravidez no plasma), confirmado por um prestador de cuidados da saúde, para excluir o uso não intencional na gravidez.

Se você decidir tratar qualquer paciente do sexo feminino, em idade fértil com valproato, o tratamento deve ser revisado regularmente, pelo menos anualmente.

Pacientes do sexo feminino - primeira prescrição

1. Inicie o valproato somente se não houver tratamento alternativo adequado.
2. Explique a sua paciente os riscos relacionados ao valproato quando usado na gravidez.
3. Explique a sua paciente que é obrigatório o uso de métodos contraceptivos eficazes sem interrupção durante todo o tratamento com valproato.
4. Informe a sua paciente para contatá-lo imediatamente caso ela suspeite que está grávida ou engravidou.

Mulheres férteis - que não estão planejando uma gravidez

1. Reavalie em cada consulta se o tratamento com valproato ainda é apropriado para a sua paciente.
2. Lembre a paciente em cada consulta dos riscos relacionados ao valproato quando usado na gravidez.
3. Lembre a sua paciente em cada consulta que são obrigatórios os métodos contraceptivos eficazes sem interrupção durante todo o tratamento com valproato.
4. Lembre a sua paciente em cada consulta para contatá-lo imediatamente caso ela suspeite que está grávida.



Mulheres férteis - que estão planejando uma gravidez

1. Lembre a sua paciente dos riscos relacionados ao valproato quando usado na gravidez.
2. Descontinue o tratamento com valproato e troque para outro tratamento alternativo, se for adequado para a sua paciente (consulte a seção 5 neste Guia).
3. Lembre sua paciente que a troca leva um tempo.
4. Explique a sua paciente que os métodos contraceptivos só devem ser interrompidos após a interrupção completa do valproato.

Mulheres com gravidez não planejada

1. Providencie uma consulta urgente com sua paciente.
2. Explique porque ela deve continuar com seu tratamento até a data da consulta.
3. Certifique-se de que sua paciente e seu parceiro compreenderam os riscos relacionados ao valproato e encaminhe-os a um especialista para aconselhamento adicional.
4. Descontinue o tratamento com valproato e mude para outro tratamento alternativo, se for adequado para a sua paciente (consulte a seção 5 neste Guia).

GINECOLOGISTAS/OBSTETRAS E ENFERMEIROS*:

1. Forneça orientações sobre os métodos contraceptivos e o planejamento da gravidez.
2. Forneça informações sobre os riscos de usar valproato durante a gravidez.
3. Quando uma paciente realizar uma consulta para gravidez, encaminhe a paciente e seu parceiro a um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta.

FARMACÊUTICOS*:

1. Garanta que o cartão do paciente seja fornecido todas as vezes que o valproato for dispensado e que a paciente compreenda seu conteúdo.
2. Lembre a paciente das mensagens de segurança, incluindo a necessidade de métodos contraceptivos eficazes.
3. Aconselhe a paciente a não interromper o valproato e a entrar em contato com seu médico com urgência ao planejar uma gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.

1


INFORMAÇÕES SOBRE MALFORMAÇÃO CONGÊNITA E DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO

Valproato contém ácido valpróico, um princípio ativo com efeitos teratogênicos conhecidos que podem resultar em malformações congênitas. Os dados disponíveis também mostram que a exposição intrauterina ao valproato pode estar associada a um risco elevado de distúrbios do neurodesenvolvimento. Esses riscos são resumidamente descritos a seguir.

1. MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Dados derivados de duas meta-análises (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram que 10,73% (intervalo de confiança de 95%: 8,16-13,29%)¹ a 10,93% (intervalo de confiança de 95%: 8,91-13,13%)² das crianças de mulheres epiléticas expostas à monoterapia com valproato durante a gravidez apresentaram malformações congênitas. Isso representa um risco maior de

*Mais detalhes podem ser encontrados na seção 2 neste Guia.



malformações do que para a população geral, para quem o risco é igual a cerca de 2-3%¹. Os dados disponíveis mostram que o risco é dependente da dose. O risco é maior em doses mais altas (acima de 1g ao dia). Uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis.

Os tipos mais comuns de malformações incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, cranioestenose, defeitos cardíacos, renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

2. DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

A exposição ao valproato pode exercer efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico das crianças cujas mães utilizavam a medicação durante a gestação (exposição intrauterina). O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis. O período gestacional de risco exato para esses efeitos é incerto, e a possibilidade de um risco, independentemente de quando ocorrer a exposição na gravidez, não pode ser excluída.

Estudos³⁻⁶ em crianças na pré-escola mostram que até 30-40% das crianças cujas mães foram expostas ao valproato durante a gestação apresentaram atrasos no desenvolvimento, tais como: falar e caminhar tardiamente, habilidades intelectuais reduzidas, competências linguísticas insatisfatórias (fala e compreensão) e problemas de memória.

O quociente de inteligência (QI) medido em crianças com idade escolar (6 anos de idade) cujas mães foram expostas ao valproato durante a gestação foi em média 7-10 pontos a menos do que em crianças cujas mães utilizaram outros antiepilépticos⁷. Embora o papel dos fatores de confusão não possa ser descartado, há evidências de que o risco de deficiência intelectual, em crianças cujas mães foram expostas ao valproato durante a gestação, pode ser independente do QI materno.

Existem dados limitados sobre os resultados em longo prazo. Os dados de literatura mostram que crianças cujas mães foram expostas ao valproato durante a gravidez estão em risco elevado de transtorno do espectro autista (aproximadamente três vezes) e autismo infantil (aproximadamente cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo⁸.


Dados limitados sugerem que crianças cujas mães utilizaram valproato durante a gravidez podem ter maior probabilidade de desenvolver sintomas de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)⁹.

2

O PAPEL DOS DIFERENTES PROFISSIONAIS DE SAÚDE*

ESPECIALISTA:

- Diagnóstico.
- Início do tratamento após o resultado de teste de gravidez negativo (ou seja, teste de gravidez no plasma).
- Explique os riscos de malformação congênita e distúrbios do neurodesenvolvimento ao usar o valproato durante a gravidez e certifique-se que a paciente os compreendeu.
- Forneça o **Guia do Paciente**.
- Forneça orientações sobre métodos contraceptivos eficazes e prevenção da gravidez.
- Revisão anual do tratamento e revisão ad-hoc do tratamento, conforme necessário.
- Troca e descontinuação.

- 
- Preencha e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** com sua paciente:
 - no início do tratamento;
 - em cada visita anual;
 - quando uma paciente realiza uma consulta para gravidez planejada ou não planejada.
 - Em caso de gravidez durante o tratamento com valproato, encaminhe a paciente a um especialista para monitoramento da gravidez e a um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez.

CLÍNICO GERAL:

- Encaminhe a paciente ao especialista relevante para confirmar o diagnóstico de epilepsia e iniciar o tratamento.
- Garanta a continuação do tratamento apropriado.
- Lembre a paciente de sua consulta anual ao especialista.
- Forneça informações completas sobre os riscos de usar valproato durante a gravidez e certifique-se que a paciente os compreendeu.
- Forneça orientações sobre métodos contraceptivos eficazes e prevenção da gravidez.
- Encaminhe a paciente ao especialista quando ela realizar uma consulta para gravidez.
- Encaminhe a paciente ao especialista para a troca e descontinuação ou caso haja piora do quadro clínico.
- Forneça o **Guia do Paciente**.

GINECOLOGISTAS/OBSTETRAS E ENFERMEIROS:

- Forneça orientações sobre métodos contraceptivos eficazes e prevenção da gravidez.
- Forneça informações completas sobre os riscos de usar valproato durante a gravidez e certifique-se que a paciente os compreendeu.
- Encaminhe a paciente ao especialista quando ela realizar uma consulta para gravidez.
- Encaminhe a paciente e seu parceiro para um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal e aconselhamento sobre a gravidez exposta ao valproato.

FARMACÊUTICO:

- Garanta que o **Guia do Paciente** seja fornecido todas as vezes que o valproato for dispensado e que a paciente compreenda seu conteúdo.
- Lembre a paciente das mensagens de segurança, incluindo a necessidade de métodos contraceptivos eficazes.
- Garanta que a paciente recebeu o **Guia do Paciente**.
- Aconselhe a paciente a não interromper o valproato e a entrar em contato com seu médico com urgência ao planejar uma gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.

3

CONDIÇÕES DA PRESCRIÇÃO DE VALPROATO: PROGRAMA DE PREVENÇÃO À GRAVIDEZ

Valproato é um tratamento eficaz para epilepsia.

Em pacientes do sexo feminino em idade fértil, o valproato deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia.

Valproato não deve ser usado em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não sejam tolerados.

Valproato pode ser iniciado em pacientes do sexo feminino em idade fértil somente se as condições do **Programa de Prevenção à Gravidez do valproato** (descritas abaixo) forem cumpridas.

CONDIÇÕES DO PROGRAMA DE PREVENÇÃO À GRAVIDEZ

O prescritor deve garantir que:

- Circunstâncias individuais são avaliadas em cada caso e discutidas com a paciente. Isso é para garantir o envolvimento da paciente e a compreensão das opções terapêuticas, juntamente com os riscos e as medidas necessárias para mitigar os riscos.
- O potencial de gravidez seja avaliado em todas as pacientes do sexo feminino.
- A paciente tenha compreendido e reconhecido os riscos de malformação congênita e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo a magnitude desses riscos em crianças cujas mães foram expostas ao valproato durante a gravidez.
- A paciente compreenda a necessidade de se submeter a um teste de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessário.

- A paciente seja aconselhada em relação à contracepção, e que a paciente é capaz de cumprir a necessidade de usar métodos contraceptivos efetivos*, sem interrupção durante todo o tratamento com valproato.
- A paciente compreenda a necessidade de revisão regular (pelo menos anual) do tratamento por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia.
- A paciente compreenda a necessidade de consultar seu médico assim que ela estiver planejando a gravidez, para garantir uma discussão oportuna e mudar para opções alternativas de tratamento antes da concepção, e antes que a contracepção seja interrompida.
- A paciente tenha compreendido a necessidade de consultar urgentemente seu médico em caso de gravidez.
- A paciente tenha recebido o **Guia do Paciente**.
- A paciente tenha compreendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato (**Formulário Anual de Reconhecimento de Risco**).

Essas condições também dizem respeito a mulheres que não são sexualmente ativas, a menos que o prescritor considere que existem razões convincentes para indicar que não há risco de gravidez.

**Deve ser utilizado pelo menos um método contraceptivo eficaz (preferencialmente uma forma independente do usuário, como um dispositivo intrauterino ou implante) ou duas formas complementares de contracepção, incluindo um método de barreira. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em cada caso ao escolher o método contraceptivo, envolvendo a paciente na discussão para garantir seu engajamento e cumprimento com as medidas escolhidas. Mesmo se ela apresentar amenorreia, ela deve seguir todas as orientações sobre métodos contraceptivos eficazes.*

A. PACIENTE DO SEXO FEMININO - PRIMEIRA PRESCRIÇÃO

Medidas que devem ser adotadas caso considere prescrever valproato a sua paciente pela primeira vez, após avaliação médica. Você deve:

Em primeiro lugar:

1. Confirmar se o tratamento com valproato é adequado para a sua paciente.
 - Deve-se confirmar que os outros tratamentos são ineficazes ou não são bem tolerados.
2. Explique e certifique-se de que sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador tenham compreendido perfeitamente o seguinte:
 - Antes da primeira prescrição, é necessário certificar de que a paciente não esteja grávida por meio de um resultado negativo no teste de gravidez (ou seja, um teste de gravidez no plasma) e, posteriormente, se necessário.
 - Os riscos para a gravidez associados à condição de base.
 - Os riscos específicos relacionados ao valproato quando usado em uma gravidez.
 - A necessidade de utilizar um método contraceptivo eficaz sem interrupção durante todo o tratamento com valproato para evitar uma gravidez não planejada.
 - A necessidade de revisão regular (pelo menos anual) do tratamento da paciente por um especialista.
 - A necessidade de consultar urgentemente seu médico em caso de gravidez.
3. Recomendações quando o valproato é prescrito para crianças do sexo feminino:
 - Avalie o momento mais apropriado para dar conselhos sobre métodos contraceptivos e prevenção da gravidez (encaminhe sua paciente a um especialista para aconselhamento, se necessário).
 - Explique o risco de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento aos pais/responsável legal/cuidador (e à criança, dependendo da idade).

- Explique aos pais/responsável legal/cuidador (e à paciente, dependendo da idade) a necessidade de contatar um especialista, assim que a criança do sexo feminino, em tratamento com valproato, apresentar menarca.
- Reavalie a necessidade da terapia com valproato pelo menos anualmente e considere opções de tratamento alternativo em crianças do sexo feminino que apresentam menarca.
- Avalie todas as opções de tratamentos alternativos para as crianças do sexo feminino antes que elas se tornem adultas.

Em segundo lugar, você deve fornecer informações adicionais a sua paciente:

4. Prescritores: entregue uma cópia do **Guia do Paciente** a sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.

5. Farmacêuticos:

- Garanta que o **Cartão do Paciente** seja fornecido todas as vezes que o valproato for dispensado e que a paciente compreenda seu conteúdo.
- Informe a paciente para manter consigo o **Cartão do Paciente**.
- Reforce as mensagens de segurança, incluindo a necessidade de métodos contraceptivos eficazes.
- Garanta que a paciente recebeu o **Guia do Paciente**.
- Aconselhe as pacientes a não interromperem o tratamento com valproato e a entrarem em contato com seu médico imediatamente ao planejar uma gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.

Finalmente...

6. Para o especialista:

- Preencha e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** com sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.
- Este termo tem o objetivo de garantir que a sua paciente compreendeu totalmente os riscos e as recomendações associados ao uso de valproato durante a gravidez.
- Guarde uma cópia do **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** assinado nos prontuários médicos da paciente (se possível, uma cópia eletrônica) e entregue uma cópia para a paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.

7. Planeje revisar a necessidade de tratamento quando sua paciente planejar engravidar ou quando ela puder engravidar.

B. MULHERES EM IDADE FÉRTIL QUE NÃO ESTÃO PLANEJANDO UMA GRAVIDEZ

Medidas que devem ser adotadas caso considere renovar a prescrição de valproato para sua paciente, após avaliação médica. Você deve:

Em primeiro lugar:

1. Confirmar se o tratamento com valproato é adequado para a sua paciente.
 - Você deve confirmar que outros tratamentos são ineficazes ou não são bem tolerados.
 - Garanta a revisão regular (pelo menos anual) do tratamento.
2. Explique e certifique-se de que sua paciente compreende:
 - Os riscos para a gravidez associados à condição de base.
 - Os riscos relacionados ao valproato quando usado em uma gravidez.
 - A necessidade de cumprir o método contraceptivo eficaz sem interrupção durante todo o tratamento com valproato para evitar uma gravidez não planejada e considerar um teste de gravidez (teste de gravidez no plasma), se necessário.
 - A necessidade de consultar com urgência seu médico em caso de gravidez.
 - A necessidade de revisão regular (pelo menos anual) do tratamento.
3. Discuta os métodos contraceptivos e oriente conforme necessário para aconselhamento antes da concepção.

Em segundo lugar, você deve fornecer informações adicionais a sua paciente:

4. **Prescritores:** entregue uma cópia do **Guia do Paciente** a sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.
5. **Farmacêuticos:**
 - Garanta que o **Cartão do Paciente** seja fornecido todas as vezes que o valproato for dispensado e que a paciente compreenda seu conteúdo.
 - Informe a paciente para manter consigo o **Cartão do Paciente**.

- Reforce as mensagens de segurança, incluindo a necessidade de métodos contraceptivos eficazes.
- Garanta que a paciente recebeu o **Guia do Paciente**.
- Aconselhe as pacientes a não interromperem o valproato e a entrarem em contato com seu especialista com urgência em caso de suspeita de gravidez.

Finalmente...


6. Para o especialista:

- Preencha e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** com sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.
 - Este termo tem o objetivo de informar e garantir que a sua paciente compreendeu totalmente os riscos e as recomendações associados ao uso de valproato durante a gravidez.
 - Guarde uma cópia do **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** assinado nos prontuários médicos da paciente (se possível, uma cópia eletrônica) e entregue uma cópia para a paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.
7. Planeje revisar a necessidade de tratamento com valproato quando sua paciente planejar uma gravidez.

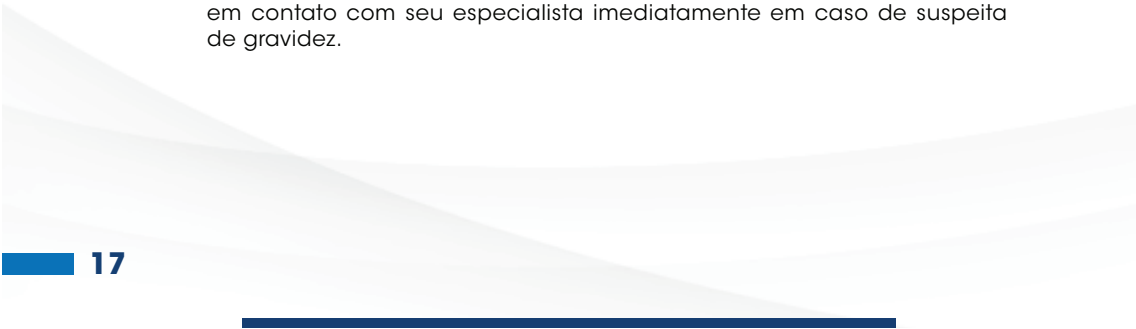
C. MULHERES EM IDADE FÉRTIL QUE ESTÃO PLANEJANDO UMA GRAVIDEZ

Em primeiro lugar:

1. Lembre e certifique-se de que sua paciente compreende os riscos de defeitos congênitos e de distúrbios de neurodesenvolvimento.
- Informe a sua paciente que eles podem ser seriamente debilitantes ao utilizar valproato durante a gravidez.
 - A suplementação de folato antes da gravidez pode diminuir o risco de defeitos do tubo neural, que pode ocorrer em todas as gestações. No entanto, evidências disponíveis não sugerem que ele previna os defeitos congênitos ou malformações devido à exposição ao valproato¹⁰.
 - Contudo, informe também sua paciente sobre os riscos de convulsões não tratadas.

- 
2. Troque e descontinue o valproato para outra alternativa terapêutica, se adequado:
 - Leia a seção 5 neste Guia sobre a troca ou descontinuação do valproato.
 - Informe a sua paciente a não interromper o método contraceptivo até a troca ser realizada.
 - Os Clínicos Gerais devem encaminhar sua paciente ao especialista para troca e descontinuação.
 3. Encaminhe a sua paciente ao especialista para aconselhamento antes da concepção
 4. Instrua a sua paciente a se consultar com o especialista assim que ela suspeitar ou confirmar que está grávida.
 - Para que possa iniciar um monitoramento adequado da gravidez.
 - Para que possa incluir o monitoramento pré-natal para detectar a possível ocorrência de defeitos do tubo neural ou outras malformações.
 - Quando uma paciente realizar uma consulta para gravidez, encaminhe a paciente e seu parceiro a um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal para avaliação e orientação sobre a gravidez exposta ao valproato.

Em segundo lugar, você deve fornecer informações adicionais a sua paciente:

5. **Prescritores:** entregue uma cópia do **Guia do Paciente** a sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.
 6. **Farmacêuticos:**
 - Garanta que o **Cartão do Paciente** seja fornecido todas as vezes que o valproato for dispensado e que a paciente compreenda seu conteúdo.
 - Informe a paciente para guardar o **Cartão do Paciente**.
 - Reforce as mensagens de segurança, incluindo a necessidade de métodos contraceptivos eficazes.
 - Garanta que a paciente recebeu o **Guia do Paciente**.
 - Aconselhe as pacientes a não interromperem o valproato e a entrarem em contato com seu especialista imediatamente em caso de suspeita de gravidez.
- 

Finalmente...


7. Para o especialista:

- Preencha e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Risco** com sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.
- Este termo tem o objetivo de informar e garantir que a sua paciente compreendeu totalmente os riscos e as recomendações associados ao uso de valproato durante a gravidez.
- Guarde uma cópia do **Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos** assinado nos prontuários médicos da paciente (se possível, e cópia eletrônica) e entregue uma cópia para a paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.

D. MULHERES COM UMA GRAVIDEZ NÃO PLANEJADA

Em primeiro lugar:

1. Providencie uma consulta urgente com sua paciente para reavaliar seu tratamento assim que possível.
2. Explique por que ela deve continuar seu tratamento até que você a tenha examinado:
 - A menos que você consiga dar outros conselhos com base em sua avaliação da situação.
3. Descontinue e troque para outra alternativa terapêutica, se adequado.
 - Leia a seção 5 neste Guia sobre a troca ou descontinuação do valproato.
4. Certifique-se de que a sua paciente:
 - Compreendeu completamente os riscos relacionados ao valproato.
 - Considere aconselhamento adicional.
5. Inicie monitoramento pré-natal especializado:
 - Para que possa iniciar um monitoramento adequado da gravidez.
 - Para que possa incluir o monitoramento pré-natal para detectar a possível ocorrência de defeitos do tubo neural ou outras malformações.
 - A paciente e seu parceiro devem ser encaminhados a um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta.

- 
6. Os Clínicos Gerais devem encaminhar sua paciente ao especialista para troca e descontinuação do tratamento com valproato.

Em segundo lugar, você deve fornecer informações adicionais a sua paciente:

7. **Prescritores:** entregue uma cópia do **Guia do Paciente** a sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.

8. **Farmacêuticos:**

- Garanta que o **Cartão do Paciente** seja fornecido todas as vezes que o valproato for dispensado e que a paciente compreenda seu conteúdo.
- Informe a paciente para manter consigo o **Cartão do Paciente**.
- Reforce as mensagens de segurança.
- Garanta que a paciente recebeu o **Guia do Paciente**.
- Aconselhe as pacientes a não interromperem o valproato e a entrarem em contato com seu especialista imediatamente

Finalmente...

9. **Para o especialista**

- Preencha e assine o **Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos** com sua paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador:
- Este termo tem o objetivo de informar e garantir que a sua paciente compreendeu totalmente os riscos e as recomendações associados ao uso de valproato durante a gravidez.
- Guarde uma cópia do **Formulário Anual de Reconhecimento de Riscos** assinado nos prontuários médicos da paciente (se possível, uma cópia eletrônica) e entregue uma cópia para a paciente ou seus pais/responsável legal/cuidador.

5

TROCA OU DESCONTINUAÇÃO DO VALPROATO

PACIENTES COM EPILEPSIA

Valproato é contraindicado na gravidez, a menos que não exista um tratamento alternativo adequado.

Valproato é contraindicado em mulheres férteis, a menos que as condições do programa de prevenção à gravidez sejam cumpridas (consulte a seção 3 neste Guia).


Se uma mulher estiver planejando engravidar, um especialista com experiência no tratamento da epilepsia deve reavaliar a terapia com valproato e considerar opções de tratamento alternativo. Todo esforço deve ser feito para mudar para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção e antes que os métodos contraceptivos sejam descontinuados.

Se uma mulher em tratamento com valproato engravidar, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para considerar opções de tratamento alternativo.

Considerações gerais para pacientes epiléticos:

Emitido pelo Grupo de Trabalho da Comissão de Assuntos Europeus da Liga Internacional contra Epilepsia (CEA-ILAE) e Academia Europeia de Neurologia (EAN):

- “A retirada do medicamento geralmente é realizada gradativamente durante semanas a meses, o que permite uma oportunidade de identificar a provável dose mínima necessária caso ocorra uma convulsão durante a retirada do medicamento”.

- 
- “A troca do valproato para um tratamento alternativo ocorrerá geralmente por pelo menos 2-3 meses. A nova medicação é geralmente introduzida primeiro de maneira gradativa como adição ao valproato. Isso pode levar até 6 semanas para atingir uma dose potencialmente eficaz do novo tratamento; depois disso, uma tentativa pode ser feita para retirar gradativamente o valproato”.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato na gravidez e após uma consideração cuidadosa do tratamento alternativo, em circunstâncias excepcionais, uma mulher grávida (ou uma mulher planejando engravidar) receber valproato para a epilepsia:

- Não existe um limite de dose considerado sem risco. No entanto, o risco de defeitos congênitos e distúrbios do neurodesenvolvimento é maior em doses maiores.
- Usar a menor dose eficaz e dividir a dose diária de valproato em várias doses pequenas a serem administradas ao longo do dia.
- O uso de uma formulação de liberação prolongada pode ser preferível a outras formulações de tratamento com o objetivo de evitar picos elevados de concentrações plasmáticas.
- Todas as pacientes grávidas expostas ao valproato e seus parceiros devem ser encaminhados a um especialista com experiência em teratologia/medicina pré-natal para avaliação e aconselhamento sobre a gravidez exposta ao valproato.

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.** Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224. **3.** 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. **4.** Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647. **5.** Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597-1605. **6.** Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236. **7.** 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. **8.** Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703. **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. **10.** Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7. **11.** Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.



SABR VPA.18.10.1592a - Nov/2018

GUIA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

