

Guida per le pazienti

Contracezione e gravidanza con Valproato* cosa devi sapere

Se sei una bambina, una ragazza o una donna in età fertile che assume un qualsiasi farmaco contenente valproato, questo opuscolo è per te o per il caregiver/tutore legale.

Si tratta di una misura di minimizzazione del rischio che fa parte del Programma di Prevenzione della gravidanza con il valproato al fine di minimizzare l'esposizione in gravidanza durante il trattamento con il valproato.

Contiene informazioni importanti sul rischio dell'uso di valproato durante la gravidanza.

{Soggetto all'implementazione nazionale:}< Informazioni sull'uso del valproato nelle donne in età fertile e sui rischi dell'uso di valproato durante la gravidanza possono anche essere reperite online all'indirizzo <indirizzo del sito>> [link al portale di AIFA](#)

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

Questo opuscolo è destinato alle ragazze e alle donne in età fertile che assumono qualsiasi medicinale contenente valproato*, o al caregiver/tutore legale.

- Contiene informazioni importanti in merito ai rischi che derivano dall'assunzione di valproato* durante la gravidanza .
- È importante che tu legga questo opuscolo nel caso in cui il tuo medico ti abbia raccomandato il valproato come miglior trattamento per te.
- Il tipo di rischio nell'assumere valproato durante la gravidanza è uguale per tutte le ragazze e le donne che assumono valproato.

Leggi questo opuscolo insieme al foglio illustrativo contenuto nella confezione del farmaco.

- È importante che tu legga il foglio illustrativo, anche se prendi il valproato da tempo.
- Questo è importante perché il foglio illustrativo contiene le informazioni più aggiornate sul medicinale.

Potrebbe esserti utile parlare di questo opuscolo con il tuo partner, gli amici e la famiglia.

- Chiedi al tuo dottore, al ginecologo, all'ostetrica o al farmacista se hai ulteriori domande.

Conserva questo opuscolo. Potresti aver bisogno di leggerlo di nuovo.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

CONTENUTO

1. Informazioni importanti da ricordare	4
2. Contraccezione per adolescenti di sesso femminile e donne in età fertile	5
3. Che rischi si corrono usando il valproato* in corso di gravidanza?	6
4. Difetti alla nascita	7
5. Disturbi dello sviluppo e di apprendimento	8
6. Che cosa significa questo per me?	9
◇ Sto iniziando il trattamento con il valproato	10
◇ Sto prendendo il valproato e non sto pianificando una gravidanza	11
◇ Sto prendendo il valproato e sto pianificando una gravidanza	12
◇ Sto prendendo il valproato e sono rimasta incinta	13

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

1. INFORMAZIONI IMPORTANTI DA RICORDARE

- ✓ Il valproato* è un farmaco efficace usato per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare.
 - ✓ Il valproato deve essere assunto da donne o ragazze solo se altri prodotti medicinali si sono dimostrati inefficaci. Questo perché il valproato può gravemente nuocere al feto se preso in corso di gravidanza. Qualunque sia la tua malattia, non smettere mai di prendere il valproato senza che il medico ti abbia detto di farlo.
 - ✓ Adotta sempre un efficace metodo contraccettivo quando assumi valproato
 - Utilizza un metodo contraccettivo per tutto il tempo in cui stai assumendo valproato
 - Non smettere di usare la contraccezione in qualsiasi momento
- Il medico ti raccomanderà il metodo contraccettivo giusto ed efficace per te. Questo per impedirti di avere una gravidanza non pianificata.
- ✓ Parla immediatamente con il tuo dottore se pensi di essere rimasta incinta.
 - ✓ Parla subito con il tuo dottore se stai pensando di avere un figlio e non smettere di usare la contraccezione fino a quando non gli hai parlato.
 - ✓ Non smettere mai di prendere il valproato senza che il medico ti abbia detto di farlo perché la tua condizione clinica potrebbe peggiorare.
 - ✓ Ricordati di contattare regolarmente il tuo medico specialista, almeno una volta all'anno.
 - ✓ Durante la visita tu e il tuo dottore discuterete un modulo di Accettazione del Rischio per garantire che tu sia ben informata e abbia compreso i rischi dell'assunzione di valproato durante la gravidanza.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

2. CONTRACCEZIONE PER LE ADOLESCENTI E DONNE IN ETÀ FERTILE

Perchè ho bisogno di usare la contraccezione?

- ✓ Adotta sempre un efficace metodo contraccettivo quando utilizzi il valproato
- Utilizza un metodo contraccettivo per tutto il tempo in cui stai assumendo valproato
- Non smettere di usare la contraccezione in qualsiasi momento

Il medico ti raccomanderà il metodo contraccettivo giusto ed efficace per te. Questo impedirà che tu abbia una gravidanza non pianificata.

Che tipo di contraccezione devo usare?

Discuti con il tuo dottore il metodo contraccettivo migliore per te.

Parla con il dottore, con il ginecologo o rivolgiti a un consultorio familiare se hai bisogno di consigli sui metodi contraccettivi.



*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

3. CHE RISCHI SI CORRONO USANDO IL VALPROATO* IN CORSO DI GRAVIDANZA?

I rischi per il feto

Se stai prendendo il valproato in gravidanza, esso può danneggiare seriamente il feto.

- I rischi sono maggiori con il valproato che con altri medicinali usati per trattare l'epilessia o il disturbo bipolare.
- I rischi ci sono con qualsiasi dose di valproato che assumi - più alta è la dose, maggior è il rischio.



Come può essere danneggiato il mio bambino?

Assumere il valproato durante la gravidanza può danneggiare il tuo bambino in quanto possono presentarsi:

- Difetti alla nascita quando il bambino è nato
- Problemi di sviluppo e apprendimento quando il bambino cresce.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

4. DIFETTI ALLA NASCITA

Prendere il valproato* quando si è incinta può causare gravi difetti alla nascita

Nelle donne che non soffrono di epilessia:

- 2-3 bambini ogni 100 avranno difetti alla nascita.

Nelle donne che hanno preso il valproato durante la gravidanza:

- Circa 10 bambini ogni 100 avranno difetti alla nascita.



Che tipo di difetti alla nascita possono presentarsi?

- Spina bifida - quando le ossa della colonna vertebrale non si sviluppano in maniera adeguata.
- Malformazioni della faccia e del cranio - tra cui labbro leporino e labiopalatoschisi. Esse compaiono quando il labbro superiore e/o le ossa della faccia sono separati.
- Malformazioni degli arti, del cuore, del rene, dell'apparato urinario e degli organi sessuali.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

5. DISTURBI DELLO SVILUPPO E DELL'APPRENDIMENTO

L'assunzione di valproato* durante la gravidanza potrebbe condizionare lo sviluppo del bambino al momento della crescita.

In donne che prendono valproato durante la gravidanza:

- Circa 30–40 bambini ogni 100 possono avere problemi dello sviluppo.

Gli effetti a lungo termine non sono noti.

Gli effetti sullo sviluppo possono includere:

- Ritardo nell'imparare a camminare e a parlare.
- Intelligenza inferiore rispetto agli altri bambini della stessa età.
- Deficit di parola e delle capacità di linguaggio.
- Problemi di memoria.



I bambini esposti al valproato nel grembo materno hanno più probabilità di sviluppare autismo o disturbi dello spettro autistico.

I bambini possono, con più probabilità, essere a rischio di sviluppare i sintomi della sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

6. COSA SIGNIFICA PER ME?

Scegli e leggi la situazione che si applica a te dall'elenco sottostante:

- Sto iniziando la terapia con valproato*.
- Sto prendendo il valproato* e non sto pensando di avere un figlio.
- Sto prendendo il valproato* e sto pianificando una gravidanza.
- Sto prendendo il valproato* e sono rimasta incinta.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

Sto iniziando la terapia con valproato*

Il tuo dottore ti dovrà spiegare perché pensa che il valproato sia il medicinale giusto per te e ti illustrerà tutti i rischi noti:

- Se sei **troppo giovane per restare incinta**:
 - Il tuo dottore deve trattarti con il valproato solo se nessun altro farmaco risulta efficace o non è tollerato da te.
 - È importante che tu e i tuoi genitori/tutore siate a conoscenza dei rischi del valproato quando viene assunto durante la gravidanza. In tal modo saprai cosa fare quando sarai abbastanza grande per avere figli.
 - Tu e i tuoi genitori/tutore dovrete contattare il medico specialista quando manifesterai il primo ciclo mestruale durante la terapia con valproato.
- Se tu sei già in **età idonea a restare incinta**:
 - Il tuo dottore deve trattarti con il valproato solo se non sei incinta e stai usando un metodo contraccettivo.
 - Il tuo dottore ti chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia con valproato, e in seguito quando necessario. Questo è necessario per garantire che tu non sia in gravidanza.
 - Dovrai adottare sempre un metodo contraccettivo efficace, quando si assume il valproato:
 - Dovrai utilizzare un metodo contraccettivo per tutto il tempo in cui stai assumendo il valproato
 - Non dovrai smettere di usare la contraccezione in qualsiasi momento

Il medico ti raccomanderà il metodo contraccettivo giusto ed efficace per te. Questo è necessario per garantire che tu non rimanga incinta.

- È necessario rivalutare il tuo trattamento con il tuo dottore regolarmente, (almeno una volta all'anno).
 - Durante la prima visita il tuo dottore ti chiederà di leggere e firmare un modulo di Accettazione del Rischio: questo è necessario per garantire che tu sia ben informata e abbia compreso tutti i rischi correlati all'uso di valproato durante la gravidanza e le raccomandazioni per evitare di restare incinta durante la terapia con il valproato.
- Se decidi di **pianificare una gravidanza**, parlane con il tuo dottore il prima possibile
 - Non smettere di prendere il valproato o di usare la contraccezione fino a quando non ne avrai parlato con il tuo dottore.
 - Devi parlare con il tuo dottore dei rischi per la salute del tuo bambino e di come mantenere sotto controllo la tua condizione clinica.
 - Tu e il tuo medico dovrete concordare cosa fare con la tua terapia prima che tu provi a restare incinta.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

Sto prendendo valproato* e non sto pensando di avere un figlio

Utilizza sempre un contraccettivo efficace se stai prendendo il valproato e non stai pensando di avere un bambino.

- **Usa un contraccettivo per tutta la durata della tua terapia con valproato.**
- **In qualsiasi caso non interrompere l'utilizzo del contraccettivo.**

Parla con il tuo dottore o con il ginecologo o con il personale medico presso il consultorio familiare se hai bisogno di consigli sui metodi di contraccezione.

Consulta il tuo dottore immediatamente se pensi di essere rimasta incinta.

Non smettere di prendere il valproato finché non ne hai discusso con il tuo dottore, anche nel caso in cui tu sia rimasta incinta, poiché questo può essere pericoloso per te e per il tuo bambino.

È necessario rivalutare il tuo trattamento con il tuo dottore regolarmente, (almeno una volta all'anno).

Durante questa visita il tuo dottore ti chiederà di leggere e firmare un modulo di Accettazione del Rischio: questo garantisce che tu sia ben informata e abbia compreso tutti i rischi correlati all'uso di valproato durante la gravidanza e le raccomandazioni per evitare di restare incinta durante la terapia con valproato.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

Sto prendendo valproato* e sto pianificando una gravidanza

Se stai pensando di avere un figlio, prima parlane con il tuo dottore, ma:

- **continua ad assumere valproato**
- **continua ad utilizzare un metodo contraccettivo finché non ne avrai parlato con il tuo dottore.**



È importante che tu non resti incinta fino a quando tu e il tuo dottore non ne avrete parlato.

- Il tuo dottore potrebbe aver bisogno di cambiare il tuo medicinale molto prima che tu resti incinta – ciò garantirà che la tua condizione clinica sia stabile.
- È necessario che tu discuta di ciò che deve essere fatto per ridurre i rischi per la salute del tuo bambino mentre viene mantenuta la tua situazione clinica sotto controllo.
- Chiedi informazioni sull'assunzione di acido folico quando pianificherai di rimanere incinta. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e aborto, possibili in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associati all'utilizzo di valproato.

È necessario rivalutare il tuo trattamento con il tuo dottore regolarmente, (almeno una volta all'anno).

Durante questa visita il tuo dottore ti chiederà di leggere e firmare un modulo di Accettazione del Rischio: questo serve a per garantire che tu sia ben informata e abbia compreso tutti i rischi e le raccomandazioni correlati all'uso di valproato durante la gravidanza.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

Sto prendendo il valproato* e sono rimasta incinta

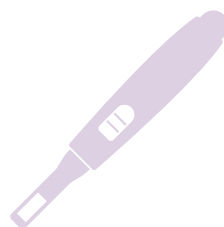
Non smettere di prendere il valproato - questo perché la tua epilessia o il tuo disturbo bipolare potrebbero peggiorare.

Contatta il tuo dottore immediatamente. Potrai parlare delle possibili opzioni terapeutiche. Il tuo dottore potrebbe dirti che è necessario passare ad un altro trattamento e ti spiegherà come effettuare il passaggio dal valproato alla nuova terapia.

I figli di madri che prendono il valproato durante la gravidanza sono esposti a rischi maggiori di:

- difetti alla nascita e
- disturbi dello sviluppo e dell'apprendimento.

Questi possono condizionare gravemente la vita del tuo bambino.



In alcune circostanze, non è sempre possibile passare ad un altro trattamento. Parla con il tuo medico per saperne di più.

Durante questa visita il tuo dottore ti chiederà di leggere e firmare un modulo di Accettazione del Rischio: questo serve a garantire che tu sia ben informata e abbia compreso tutti i rischi e le raccomandazioni correlati all'uso di valproato durante la gravidanza.

Sarai monitorata molto attentamente:

- In modo da garantire che la tua condizione clinica sia controllata.
- Per verificare come sta crescendo il tuo bambino.

*Valproato anche noto come: Depakin, Depakin Chrono, Depamide e Sodio valproato Sanofi; Acido valproico e Sodio valproato EG; Acido valproico Sandoz; Depamag Alfasigma; Acido valproico e Sodio valproato Ratiopharm

È richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta
tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

Materiale Educazionale Approvato da AIFA in Data: xx/xx/xxxx

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Maggio 2016

FARMACI CONTENENTI VALPROATO ▼: RISCHI CONNESSI ALL'ESPOSIZIONE IN GRAVIDANZA

Specialità Medicinali contenenti Valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodio valproato e valpromide): Depamide, Depakin Chrono, Depakin (Sanofi SpA); Acido valproico e sodio valproato EG (EG SpA); Acido Valproico Sandoz (Sandoz SpA); Acido Valproico e Sodio Valproato Ratiopharm (Ratiopharm GmbH); Sodio Valproato Zentiva (Zentiva Italia Srl); Depamag (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA).

Egregi Dottori, Gentili Dottoresse,

in accordo con l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), le aziende titolari dei medicinali a base di valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, valproato semisodio e valpromide) desiderano ricordarle i rischi connessi all'esposizione in utero al valproato e rinnovare la richiesta di impiegare i materiali educazionali relativi a tali medicinali, al fine di informare adeguatamente le bambine, le adolescenti e le donne in età fertile o i loro rappresentanti legali.

Questi materiali hanno lo scopo di ricordare agli operatori sanitari che **il valproato non deve essere prescritto alle bambine, alle adolescenti, alle donne in età fertile o in gravidanza, a meno che altri trattamenti abbiano dimostrato di essere inefficaci o non siano tollerati** e di supportare gli operatori sanitari nella comunicazione del rischio alle pazienti.

Tali Materiali Educazionali (parte integrante del piano di minimizzazione del rischio approvato dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a livello Europeo) sono stati distribuiti per la prima volta nel Gennaio 2015. La distribuzione di un nuovo materiale integrato con una "Carta per il paziente" vuole rappresentare un richiamo alla necessità del loro impiego e **della corretta comunicazione del rapporto beneficio/rischio alle pazienti di sesso femminile o ai loro rappresentanti legali.**

Riassunto

- **I bambini esposti al valproato in utero sono ad alto rischio di gravi disordini dello sviluppo (che si verificano in circa il 30-40% dei casi) e/o di malformazioni congenite (in circa il 10% dei casi)**
- **Il valproato non deve essere prescritto alle bambine, alle adolescenti, alle donne in età fertile o in gravidanza, a meno che altri trattamenti abbiano dimostrato di essere inefficaci o non siano tollerati.**
- **Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione dell'epilessia o dei disturbi bipolari.**
- **È necessario valutare attentamente i benefici del trattamento con valproato rispetto ai possibili rischi quando si prescrive il valproato per la prima volta, durante i controlli di routine del trattamento, quando le bambine raggiungono l'età della pubertà e quando le donne pianificano una gravidanza.**
- **È necessario garantire che tutte le pazienti di sesso femminile siano informate e abbiano compreso quanto segue:**
 - **i rischi associati all'uso del valproato in gravidanza;**
 - **la necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace;**
 - **la necessità di un controllo regolare del trattamento;**
 - **la necessità di una consulenza immediata in caso di pianificazione di una gravidanza o in caso di gravidanza**

Il VALPROATO è associato a un rischio dose-dipendente di esito anormale di gravidanza che aumenta quando è utilizzato in combinazione con altri trattamenti. La frequenza delle malformazioni congenite in bambini esposti al valproato in monoterapia nella vita intrauterina è di circa il 10% ma aumenta fino al 30% circa quando il valproato è assunto in combinazione con altri antiepilettici. Inoltre, è stato osservato che circa il 30-40% dei bambini esposti in utero al valproato sviluppa un ritardo dello sviluppo psico-motorio dopo la nascita. Infine, l'esposizione al valproato durante la

vita intrauterina aumenta di circa 3 volte il rischio di sviluppare un disturbo dello spettro autistico e di circa 5 volte il rischio di un autismo infantile, nonché sembra aumentare la probabilità di sviluppare un disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD).

Sulla base di questi rischi, il valproato non deve essere utilizzato nella terapia dell'epilessia e del disturbo bipolare in corso di gravidanza e nelle bambine, ragazze e donne in età fertile a meno che non sia strettamente necessario, ovvero in caso di fallimento o mancata tolleranza di altre terapie. In quest'ultimo caso, il rapporto beneficio/rischio va attentamente valutato e la paziente/il tutore legale/chi se ne prende cura deve essere accuratamente informata. Durante la terapia con valproato, le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo.

Si fa presente che le informazioni sul prodotto sono state aggiornate in relazione a queste evidenze e che i materiali educazionali sono stati sviluppati allo scopo di fornire una corretta informazione alle pazienti o a chi se ne prende cura e di offrire agli operatori sanitari uno strumento di gestione e minimizzazione dei rischi legati all'utilizzo del valproato in età fertile e in gravidanza.

Troverà di seguito allegati:

- la **Guida per gli operatori sanitari** (questa guida è per lei e per il suo staff);
- una nuova e più aggiornata versione dell'**Opuscolo informativo per le pazienti** (da consegnare alla paziente/rappresentante legale);
- il **Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi** - Trattamento con valproato in pazienti di sesso femminile (sezione A per i prescrittori, sezione B per la paziente/rappresentante legale). Sarà di aiuto per completare la discussione ed è finalizzata a garantire che le informazioni siano tutte fornite e ben comprese da parte della paziente;
- la **Carta per il paziente** (da consegnare alla paziente/rappresentante legale al momento della prescrizione da parte dello specialista e della dispensazione da parte del farmacista)

La presente Nota Informativa e i documenti sopraelencati sono pubblicati anche sul sito dell'AIFA alla pagina: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/19898/>, la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.



Ricordiamo che tutti i medicinali contenenti valproato sono sottoposti a

MONITORAGGIO ADDIZIONALE. -

Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. -

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. -

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di farmaci contenenti valproato in conformità con i requisiti nazionali tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo -

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. -

Punto di contatto per le aziende:

- **Sanofi and Zentiva Italia** – Tel. number : 800 536 389 - email: informazioni.medicoscientifiche@sanofi.com
- **EG SpA** - Fax 02 831037 71 – email: farmacovigilanza@eglab.it
- **Sigma-Tau and Biofutura Pharma** - Tel. 02 8027171 - email: info@biofutura.it
- **Sandoz S.p.A.** - email: farmacovigilanza.sandoz@sandoz.com
- **Ratiopharm GmbH** Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Germania (concessionario per la vendita Teva - Italia S.r.l.) - email: safety_PHVItaly@tevaitalia.it -

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Farmaci contenenti Valproato: Nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze.

6 Agosto 2018

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Questa lettera Le viene recapitata in accordo con l'Agencia Europea del Farmaco (EMA) e con l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) per informarLa di **nuove importanti controindicazioni, del rafforzamento delle avvertenze e precauzioni d'impiego e delle misure di prevenzione dell'esposizione al Valproato durante la gravidanza.**

Riassunto degli elementi fondamentali:

- **Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.**
- **I bambini esposti a Valproato in utero hanno un maggiore rischio di presentare gravi disturbi dello sviluppo (fino al 30 - 40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).**
- **Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni:**
 - **Nell'epilessia:**
 - **Valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato;**
 - **Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (di seguito descritto);**
 - **Nel disturbo bipolare:**
 - **Valproato è controindicato in gravidanza;**
 - **Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (di seguito descritto);**
- **Per le donne in età fertile in terapia con Valproato potrebbe rendersi necessaria una rivalutazione clinica del trattamento per stabilire se i requisiti del Programma di prevenzione della gravidanza (di seguito descritto) siano soddisfatti;**

Elementi chiave del "Programma di prevenzione delle gravidanze":

Il medico prescrittore deve assicurare che:

- Sia stata valutata la situazione personale per ogni caso, che la paziente sia stata coinvolta nella discussione, che la paziente sia stata responsabilizzata, che le siano state presentate le diverse opzioni terapeutiche e deve assicurarsi che abbia compreso i rischi e le misure necessarie alla minimizzazione di tali rischi.
- Tutte le pazienti siano state valutate per quanto riguarda la potenzialità di andare incontro ad una gravidanza.

- La paziente abbia compreso e accettato i rischi di malformazioni congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, inclusa la gravità di tali rischi, per i bambini esposti a Valproato in utero.
- La paziente abbia compreso la necessità di sottoporsi ad un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia e nel corso del trattamento, se necessario.
- La paziente abbia ricevuto consulenza sulla contraccezione e che la paziente sia in condizione di rispettare la necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per tutta la durata della terapia con Valproato.
- La paziente abbia compreso la necessità di una rivalutazione clinica regolare (per lo meno annuale) della terapia da parte di uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.
- La paziente abbia compreso la necessità di consultare il proprio medico appena decida di pianificare una gravidanza per garantire una tempestiva valutazione e passaggio ad un trattamento alternativo **prima** del concepimento e **prima** dell'interruzione della contraccezione.
- La paziente abbia compreso la necessità di consultare urgentemente il medico di riferimento in caso di gravidanza.
- La paziente abbia ricevuto la "Guida per la paziente".
- La paziente abbia confermato di aver compreso i rischi e le conseguenti necessarie precauzioni associate all'uso di Valproato (sottoscrizione del "Modulo annuale di accettazione del rischio").

Queste disposizioni valgono anche nel caso di donne non sessualmente attive, salvo il caso in cui il prescrittore non abbia ragioni evidenti che indichino che non sussista alcun rischio di gravidanza.

Istruzioni più dettagliate riguardo ai seguenti argomenti vengono fornite nel documento allegato alla presente lettera:

- Uso di valproato nelle bambine,
- Necessità di escludere la gravidanza prima di cominciare Valproato,
- Uso di un metodo contraccettivo efficace,
- Rivalutazione annuale della terapia da parte di uno specialista,
- Impiego del "Modulo annuale di accettazione del rischio" (all'inizio della terapia, al momento della rivalutazione della terapia e comunque almeno annualmente),
- Cosa fare con il trattamento con Valproato al momento della pianificazione della gravidanza e durante la gravidanza,
- Compiti specifici del farmacista ad esempio la consegna della Carta per la paziente,

Gli Stampati dei medicinali contenenti Valproato saranno aggiornati conseguentemente.

Si raccomanda che le donne che dovessero restare incinte mentre assumono valproato vengano arruolate nel registro europeo delle gravidanze esposte a farmaci anti epilettici.

Materiali educazionali

Per supportare gli operatori sanitari e le pazienti nell'evitare l'esposizione a valproato in corso di gravidanza verranno implementati diversi strumenti: Carta per la paziente (all'esterno della confezione), Guida per la paziente, Modulo annuale di accettazione del rischio, Guida per gli operatori sanitari (prescrittori, farmacisti, altri operatori/enti coinvolti nella salute di donne in età fertile che usano valproato). Tali strumenti sono realizzati per informare gli operatori sanitari, le pazienti e chi dovesse assisterle circa i rischi correlati a Valproato e le corrette modalità di impiego.

A ciascuna paziente a cui viene prescritto valproato devono essere fornite una "Guida per la paziente" ed una "Carta per la paziente".

Il "Modulo annuale di accettazione del rischio" dovrà essere impiegato dagli specialisti al momento dell'inizio della terapia e nel corso dell'annuale revisione della terapia con Valproato.

Informazioni sul contesto

Nel 2014 le avvertenze e le restrizioni d'uso di Valproato nelle donne e nelle ragazze sono state rafforzate per minimizzare il rischio di malformazioni e di disturbi dello sviluppo in bambini esposti in utero a Valproato. Il gruppo di esperti sulla sicurezza di EMA, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), ha più recentemente rivalutato l'impatto di queste misure visto il timore che queste non fossero risultate sufficientemente efficaci nell'aumentare la consapevolezza e del ridurre l'uso di Valproato in gravidanza ai soli casi appropriati.

Il PRAC ha ritenuto fondati tali timori ed ha richiesto dunque ulteriori misure.

Rischi di gravidanza con esiti anomali

Valproato è associato in modo dose-dipendente al rischio di gravidanza con esito anomalo, sia se assunto da solo che in combinazione ad altri farmaci. Dati scientifici suggeriscono che quando Valproato è assunto per l'epilessia con altri farmaci, il rischio di gravidanza con esito anomalo è maggiore rispetto a quando assunto da solo.

- Il rischio di malformazioni congenite è approssimativamente del 10%, mentre studi condotti in bambini di età prescolare esposti in utero a Valproato dimostrano sino al 30 - 40% di casi in cui risultano ritardati gli stadi iniziali dello sviluppo come l'iniziare a parlare, l'iniziare a camminare, inoltre tali bambini hanno abilità intellettive basse, scarse competenze linguistiche e problemi di memoria^{1,2,3,4,5}.
- Il quoziente intellettivo (QI) misurato in uno studio in bambini di 6 anni di età con storia di esposizione in utero a valproato è risultato essere inferiore in media di 7-10 punti rispetto a bambini esposti ad altri farmaci antiepilettici⁶.
- I dati disponibili dimostrano che i bambini esposti in utero a valproato hanno un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico (approssimativamente tre volte) e di autismo infantile (approssimativamente 5 volte) rispetto alla popolazione generale di studio⁷.
- Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti a valproato in utero possano essere più soggetti a sviluppare sintomi di deficit di attenzione/disordini da iperattività (ADHD)⁸.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata. La presente Nota Informativa viene pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

ALLEGATO

Informazioni dettagliate sul PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLE GRAVIDANZE

Tali informazioni devono essere lette tenendo conto delle condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze presenti nella lettera di accompagnamento.

Bambine

- Valproato non deve essere prescritto alle bambine e nelle donne in età fertile salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato.
- I prescrittori devono assicurare che le pazienti e/o le persone che se ne prendono cura comprendano la necessità di contattare lo specialista quando la bambina trattata con valproato ha il menarca.
- I prescrittori devono assicurare che le pazienti e/o le persone che si prendono cura delle bambine che hanno già avuto il menarca abbiano informazioni esaustive circa il rischio di malformazioni congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, inclusa la gravità di tali rischi, per i bambini esposti a Valproato in utero.
- Nelle pazienti che hanno già avuto il menarca, lo specialista prescrittore deve rivalutare, con cadenza annuale, la necessità di mantenere la terapia con Valproato e deve valutare opzioni terapeutiche alternative. Nel caso in cui Valproato fosse l'unico trattamento adeguato, sarà necessario discutere metodi efficaci di contraccezione e di tutti gli altri aspetti relativi al programma di prevenzione della gravidanza. È necessario che lo specialista faccia lo sforzo di impostare una terapia alternativa nelle bambine prima che raggiungano la maturità.

Test di gravidanza

La gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con Valproato. Il trattamento con Valproato non deve essere cominciato in donne fertili in assenza di un test di gravidanza con risultato negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, per escludere un uso in gravidanza non voluto.

Contracezione

Le donne in età fertile a cui viene prescritto Valproato devono usare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzione, per tutta la durata della terapia con Valproato. Alla paziente devono essere fornite informazioni comprensibili circa la prevenzione della gravidanza e deve essere indirizzata ad una consulenza sulla contraccezione nel caso in cui non utilizzi già un metodo contraccettivo efficace. Almeno un metodo contraccettivo efficace deve essere utilizzato (preferibilmente di tipo indipendente dall'utilizzatore, ad esempio un dispositivo intrauterino o un impianto) o due forme contraccettive complementari che includano un metodo di barriera.

Le circostanze individuali di ogni singolo caso, devono essere valutate, nella scelta del metodo contraccettivo, la paziente deve essere coinvolta nella discussione per garantire la sua adesione e compliance al metodo prescelto.

Anche le pazienti con amenorrea dovranno comunque seguire le indicazioni relative ad una efficace contraccezione.

Rivalutazione annuale da parte dello specialista

Lo specialista, perlomeno annualmente, deve rivalutare se valproato costituisce il trattamento più adeguato per la paziente. Lo specialista deve discutere annualmente il contenuto del "Modulo di accettazione del rischio annuale", all'inizio e durante ogni rivalutazione annuale ed assicurarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto.

Pianificazione della gravidanza

Per l'indicazione epilessia: in caso la donna stia pianificando una gravidanza, la terapia con Valproato deve essere rivalutata da uno specialista nella gestione dell'epilessia e considerare opzioni terapeutiche alternative. Ogni sforzo deve essere fatto per sostituire la terapia con la più appropriata prima del concepimento e prima che la terapia anticoncezionale venga terminata. Se la sostituzione del farmaco non è possibile, la donna deve ricevere ulteriore consulenza circa il rischio che valproato rappresenta per il feto a supporto ad una decisione informata riguardo alla pianificazione familiare.

Per l'indicazione disturbo bipolare: in caso la donna stia pianificando una gravidanza, è necessario consultare uno specialista nella gestione del disturbo bipolare, il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, passare ad una terapia alternativa prima del concepimento e prima che il metodo contraccettivo venga interrotto.

In caso di gravidanza

Per l'indicazione disturbo bipolare:

L'uso di Valproato come trattamento del disturbo bipolare è controindicato in gravidanza.

Per l'indicazione epilessia:

L'uso di Valproato come trattamento per l'epilessia è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato.

Se una donna epilettica in trattamento con Valproato rimane incinta, deve IMMEDIATAMENTE consultare lo specialista per rivalutare la terapia con valproato e valutare possibili trattamenti alternativi. Nel corso della gravidanza, le convulsioni tonico-clonico e lo stato epilettico con ipossia materna possono rappresentare un rischio di morte per la madre e per il feto.

Se, nonostante il rischio noto connesso all'uso di Valproato in gravidanza e dopo attente considerazioni circa le possibili alternative terapeutiche, in circostanze eccezionali la donna gravida debba utilizzare valproato per epilessia, si raccomanda di:

- Usare la minima dose efficace e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole frazioni da assumersi nel corso della giornata. L'uso di formulazioni a rilascio prolungato potrebbe essere preferibile, rispetto ad altre formulazioni, per evitare picchi di concentrazioni plasmatiche.

Tutte le pazienti che vanno incontro ad una gravidanza "esposta" a Valproato e i relativi partners devono essere indirizzati ad uno specialista in diagnosi prenatale per valutazione e consulenza relative alla gravidanza esposta.

È inoltre necessario provvedere ad un monitoraggio prenatale specializzato per riconoscere possibili difetti del tubo neurale o altre malformazioni.

Il supplemento di folati prima di intraprendere la gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neuronale, rischio che può, in ogni modo, manifestarsi in qualunque gravidanza. Tuttavia, le evidenze disponibili non suggeriscono che tale supplemento possa prevenire difetti alla nascita o malformazioni dovute ad esposizione a valproato.

Ruolo del Farmacista:

Il Farmacista deve garantire che:

- La "Carta per la paziente" sia consegnata ad ogni dispensazione di Valproato e che le pazienti ne comprendano il contenuto;
- Il messaggio sulla sicurezza sia rafforzato, incluso il concetto che è necessaria una contraccezione efficace.
- Le pazienti siano informate di non interrompere il trattamento con valproato autonomamente, ma di contattare immediatamente uno specialista in caso di pianificazione o sospetta gravidanza.

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 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.