



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 Ottobre 2014
EMA/612389/2014

CMDh concorda con il rafforzamento delle restrizioni all'uso del valproato nelle ragazze e nelle donne

Le donne devono essere maggiormente informate sui rischi dell'uso del valproato in gravidanza e sulla necessità di una contraccezione.

Il CMDh *, un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri dell'EU, ha concordato con il rafforzamento delle raccomandazioni sull'uso dei farmaci a base di valproato a causa del rischio di malformazioni e di problemi di sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero. Tali raccomandazioni hanno lo scopo di assicurare che le pazienti che sono o possono restare incinte, siano informate di tali rischi e del fatto che debbano assumere il valproato solo se veramente necessario.

Ai medici in EU è stato attualmente consigliato di non prescrivere il valproato per trattare l'epilessia o il disturbo bipolare nelle ragazze e nelle donne che sono o possono restare incinte a meno che altri trattamenti non siano risultati inefficaci o non tollerati. Le donne per cui il valproato rappresenta l'unica scelta terapeutica devono essere esortate ad utilizzare metodi contraccettivi efficaci e la terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico con esperienza nel trattare queste condizioni.

Le donne e le ragazze cui è stato prescritto il valproato non devono smettere di assumere il farmaco senza prima consultare il proprio medico, poiché ciò può essere pericoloso per loro stesse e per il feto.

Nei paesi in cui i farmaci a base di valproato sono autorizzati anche per la prevenzione dell'emicrania (in Italia questa indicazione non è autorizzata), il valproato non deve essere utilizzato per questa indicazione nelle donne incinte e i medici devono escludere la gravidanza prima di iniziare la terapia preventiva dell'emicrania. I medici non devono prescrivere il valproato per la prevenzione dell'emicrania nelle donne che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci.

Queste raccomandazioni fanno seguito a una revisione di studi recenti che hanno dimostrato una percentuale di rischio di problemi dello sviluppo fino al 30-40% nei bambini di età prescolare esposti al valproato in utero, inclusi ritardo nell'iniziare a camminare e a parlare, problemi di memoria, difficoltà nell'eloquio e nel linguaggio e ridotta abilità intellettuale ^{1,2,3,4,5}.

Dati precedenti hanno inoltre mostrato che i bambini esposti al valproato in utero presentano un rischio aumentato di disturbi dello spettro autistico (circa 3 volte maggiore rispetto nella popolazione generale) e di autismo nell'infanzia (circa 5 volte maggiore rispetto nella popolazione generale).

* Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento - Medicinali ad uso umano



Ci sono inoltre dati limitati che suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero possano avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/ iperattività (ADHD) ^{6,7,8}.

Inoltre, i bambini esposti al valproato in utero presentano un rischio stimato di circa l'11% per sviluppo di malformazioni alla nascita (come difetti del tubo neurale e palatoschisi) rispetto al rischio del 2-3% nella popolazione generale.

I medici si devono assicurare che le loro pazienti siano adeguatamente informate del rischio di assumere valproato durante la gravidanza e devono periodicamente rivalutare la necessità del trattamento nelle donne in età fertile. I medici devono inoltre riesaminare il rapporto rischio-beneficio dei farmaci a base di valproato in tutte le donne che sono o possono restare incinte e in tutte le ragazze al momento della pubertà.

La rivalutazione del valproato è stata effettuata dal Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'EMA in seguito alla quale il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC.

Le raccomandazioni all'uso del valproato nelle ragazze e nelle donne verranno adottate dagli Stati Membri dell'EU secondo un programma concordato.

Informazioni per i pazienti

- **Non interrompete la terapia con farmaci a base di valproato senza consultare il vostro medico poiché ciò può essere pericoloso per voi e per il feto.**
- I farmaci a base di valproato possono causare malformazioni e problemi di sviluppo precoce nei bambini che sono stati esposti in utero a tali medicinali.
- Se nel corso della terapia con valproato puoi andare incontro a una gravidanza, devi utilizzare un efficace metodo contraccettivo. Parla con il tuo medico se hai qualunque dubbio su quale metodo contraccettivo sia appropriato al tuo caso.
- Parla immediatamente con il tuo medico se durante la terapia con valproato hai una gravidanza in corso, pensi di poter essere incinta o stai pianificando una gravidanza. Il tuo medico rivaluterà con urgenza la tua terapia.
- Se hai qualunque domanda relativa alla tua terapia o alla contraccezione, parlane con il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

In seguito alla valutazione dei dati sul rischio legato all'utilizzo di valproato in gravidanza, sono state aggiornate le raccomandazioni sull'uso del valproato nelle ragazze e nelle donne.

- Per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare nelle pazienti in età fertile
 - Prescriba i farmaci a base di valproato per l'epilessia o il disturbo bipolare solo se altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati.
 - Avverta i pazienti che assumono farmaci a base di valproato della necessità di una contraccezione efficace durante la loro terapia.

- Consideri terapie alternative se una paziente è incinta o sta pianificando una gravidanza. Rivaluti periodicamente la necessità della terapia e riesamini il rapporto rischio-beneficio per le pazienti adulte e le ragazze al momento della pubertà che assumono valproato.
- Informi le pazienti dei rischi legati alla terapia con valproato durante la gravidanza.
- Per la prevenzione dell'emicrania (In Italia questa indicazione non è autorizzata)
 - Non prescriva valproato nelle pazienti in età fertile che non stiano utilizzando metodi efficaci di contraccezione o che siano già in gravidanza – questo utilizzo è attualmente controindicato.
 - Escluda la gravidanza prima di iniziare un trattamento a base di valproato per l'emicrania in una donna.
 - Sospenda la terapia con valproato in caso di gravidanza o qualora la stessa si stia pianificando.
 - Si assicuri che le pazienti che possono restare incinte siano a conoscenza della necessità della contraccezione durante la terapia.
 - Informi le pazienti del rischio legati alla terapia con valproato durante la gravidanza.

Ai professionisti sanitari in EU verrà inviata una lettera informativa (dear healthcare professional letter, DHPC) e un materiale educativo aggiuntivo relativo a queste raccomandazioni.

References

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, *et al.* Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul;13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24;309(16):1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct;22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.

Ulteriori informazioni sul medicinale.

I farmaci a base di valproato sono utilizzati per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare. In alcuni Stati Membri dell'EU essi sono anche autorizzati per la prevenzione dell'emicrania.

Le sostanze attive sono elencate sulle confezioni come acido valproico, valproato di sodio, valproato disodico o valpromide.

I farmaci a base di valproato sono stati autorizzati con procedura nazionale in tutti gli Stati Membri dell'EU, in Norvegia e Islanda e sono commercializzati sotto vari nomi, inclusi Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil and Valhel.

Ulteriori informazioni sulla procedura.

La revisione del valproato e delle sostanze ad esso correlate è iniziata nell'Ottobre 2013 su richiesta dell'Agenzia Regolatoria del Farmaco e dei Prodotti Sanitari (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) Regno Unito ai sensi dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC a seguito della pubblicazione di nuovi dati sui rischi di malformazioni e problemi di sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero.

Tale revisione è stata effettuata prima dal Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'EMA che è responsabile per la valutazione delle questioni di sicurezza relative ai medicinali per uso umano e che ha prodotto un'insieme di raccomandazioni. Poiché i farmaci contenenti il valproato sono tutti stati approvati in EU con procedura nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento - Medicinali ad uso umano (CMDh) che adotterà una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri della Comunità Europea ed è responsabile di assicurare standard di sicurezza armonizzati per quelli autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE.

La posizione del CMDh è stata raggiunta all'unanimità e le raccomandazioni sull'utilizzo del valproato nelle donne e nelle ragazze sarà direttamente implementata in tutti gli Stati Membri dove i farmaci sono autorizzati secondo un programma concordato.