

Annexo 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.
[...]

Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

Bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare. Il trattamento deve essere iniziato solo se gli altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati (vedere paragrafo 4.4 e 4.6) e i benefici e i rischi devono essere attentamente riconsiderati durante regolari rivalutazioni del trattamento. Preferibilmente, <nome di fantasia> deve essere prescritto in monoterapia e alla dose minima efficace, se possibile come formulazione a rilascio prolungato per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche. La dose giornaliera deve essere divisa in almeno due singole dosi.

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bambine/Adolescenti/Donne in età fertile/Gravidanza:

<Nome di fantasia> non deve essere utilizzato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati, a causa del suo elevato potenziale teratogeno e del rischio di disturbi dello sviluppo in neonati esposti in utero al valproato. I rischi e benefici devono essere attentamente riconsiderati durante regolari rivalutazioni del trattamento, al momento della pubertà e con urgenza quando una donna in età fertile trattata con <nome di fantasia> pianifica o inizia una gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento ed essere informate dei rischi associati all'uso di <nome di fantasia> durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Il prescrittore deve accertarsi che alla paziente siano fornite informazioni complete sui rischi nonché i materiali pertinenti, come un opuscolo informativo per la paziente, al fine di aiutare la sua comprensione dei rischi.

In particolare, il prescrittore deve accertarsi che la paziente comprenda:

- La natura e la portata dei rischi dell'esposizione in gravidanza, in particolare i rischi teratogeni e i rischi relativi a disturbi dello sviluppo.
- La necessità di utilizzare una forma di contraccezione efficace.
- La necessità di un regolare riesame del trattamento.
- La necessità di consultare rapidamente il suo medico se pensa di iniziare una gravidanza o che vi sia la possibilità di una gravidanza.

Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile (vedere paragrafo 4.6).

La terapia con valproato deve essere proseguita solo dopo una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione dell'epilessia o del disturbo bipolare.

[...]

Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[...]

<Nome di fantasia> non deve essere usato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza a meno che gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento. Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia sono associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un maggior rischio di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

Malformazioni congenite

I dati derivati da una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno dimostrato che il 10,73% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza soffrono di malformazioni congenite (IC al 95%: 8,16 -13,29). Esiste un rischio maggiore di malformazioni importanti rispetto alla popolazione generale, per la quale il rischio è pari a circa il 2-3%. Il rischio dipende dalla dose ma non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'aumentata incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi positiva per esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a un rischio aumentato di disturbi dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione generale di studio.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero potrebbero avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit / hyperactivity disorder, ADHD).

Bambine, adolescenti e donne in età fertile (vedere sopra e il paragrafo 4.4)

Se una donna desidera pianificare una gravidanza

- Durante la gravidanza, le crisi tonico-cloniche materne e lo stato epilettico con ipossia possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e il feto.
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sono in gravidanza la terapia a base di valproato deve essere rivalutata
- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare ogni sforzo possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

La terapia con valproato non deve essere interrotta senza una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione

dell'epilessia o del disturbo bipolare. Se, a fronte di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, il trattamento con valproato viene continuato durante la gravidanza, si raccomanda di:

- Usare la dose efficace minima e dividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto al trattamento con altre formulazioni per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche.
- L'integrazione di acido folico prima della gravidanza potrebbe ridurre il rischio di difetti del tubo neurale comune a tutte le gravidanze. Tuttavia, le prove disponibili non suggeriscono che prevenga i difetti o le malformazioni alla nascita, dovute all'esposizione al valproato.
- Istituire un monitoraggio prenatale specializzato al fine di rilevare la possibile insorgenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni.

Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, iper-eccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con <nome di fantasia> tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

[...]

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

[...]

Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).

[...]

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

[...]

AVVERTENZA

Il valproato può causare difetti alla nascita e problemi nella fase iniziale dello sviluppo del bambino, se preso durante la gravidanza. Se lei è una donna in età fertile, deve usare un efficace metodo contraccettivo per tutta la durata del trattamento.

Il suo medico discuterà questo con lei, ma lei deve anche seguire i consigli del paragrafo 2 di questo foglio. Informi subito il suo medico se rimane incinta o pensa di poter essere incinta.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

[...]

2 Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

[...]

Gravidanza, allattamento e fertilità

[...]

Suggerimenti importanti per le donne

- Il valproato può essere dannoso per il feto se assunto da una donna in gravidanza.
- Il valproato comporta un rischio se assunto in gravidanza. Maggiore è la dose, maggiori sono i rischi, tuttavia tutte le dosi espongono ad un rischio.
- Può causare gravi difetti alla nascita e può incidere sullo sviluppo del bambino durante la crescita. I difetti alla nascita che sono stati segnalati includono *spina bifida* (in cui le ossa della colonna vertebrale non si sviluppano in modo adeguato); malformazioni facciali e del cranio; malformazioni del cuore, dei reni, del tratto urinario e degli organi sessuali; difetti a carico degli arti.
- Se assume il valproato in gravidanza, ha un maggior rischio rispetto alle altre donne di avere un bambino con difetti alla nascita che richiedono il trattamento medico. Dal momento che il valproato viene utilizzato da molti anni, è noto che nelle donne che assumono valproato circa 10 neonati su 100 presentano difetti alla nascita, rispetto a 2-3 neonati su 100 per le donne che non sono affette da epilessia.
- Si è stimato che fino al 30-40% dei bambini in età prescolare le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza possono avere problemi nella fase iniziale dello sviluppo infantile. I bambini coinvolti possono essere lenti nel camminare e parlare, intellettivamente meno abili rispetto agli altri bambini, nonché avere difficoltà di linguaggio e memoria.
- I disturbi dello spettro autistico vengono diagnosticati con maggiore frequenza nei bambini esposti a valproato e vi sono evidenze che i bambini possono avere una maggiore tendenza a sviluppare i sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).
- Se lei è una donna in età fertile il medico dovrà prescriverle il valproato solo se non risponde ad altre terapie.

- Prima di prescriverle questo medicinale, il medico le avrà spiegato cosa potrebbe accadere al bambino se rimane incinta durante l'assunzione di valproato. Se, successivamente, decide di voler avere un bambino, non deve interrompere l'assunzione del medicinale prima di averne discusso con il medico e aver concordato un piano per passare ad un altro farmaco qualora questo fosse possibile.
- Si rivolga al medico circa l'assunzione di acido folico se tenta di rimanere incinta. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e di aborto spontaneo presente in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associato all'uso di valproato.

PRIMA PRESCRIZIONE

Se questa è la prima volta che le è stato prescritto il valproato, il medico le avrà spiegato i rischi per il feto nel caso rimanga incinta. Qualora lei fosse in età fertile è necessario usare un metodo di contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento. Si rivolga al medico o a un consultorio familiare se ha bisogno di consigli sulla contraccezione.

Messaggi chiave:

- Si assicuri di utilizzare un metodo di contraccezione efficace.
- Si rivolga al medico immediatamente se è incinta o pensa di poter essere incinta.

PROSEGUIRE IL TRATTAMENTO E NON TENTARE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA

Se prosegue il trattamento con valproato ma non ha intenzione di rimanere incinta, si accerti di utilizzare un metodo di contraccezione efficace. Si rivolga al medico o ad un consultorio familiare se ha bisogno di consigli sulla contraccezione.

Messaggi chiave:

- Si assicuri di utilizzare un metodo di contraccezione efficace
- Si rivolga al medico immediatamente se è incinta o pensa di poter essere incinta.

PROSEGUIRE IL TRATTAMENTO E TENTARE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA

Se sta proseguendo il trattamento con valproato e ora sta pensando di rimanere incinta, non deve interrompere l'assunzione di valproato né del contraccettivo finché non ne avrà discusso con il suo prescrittore. Dovrà parlare con il medico molto prima di rimanere incinta, in modo da poter adottare numerose misure per far sì che la gravidanza proceda nel miglior modo possibile e che i rischi per lei e per il feto siano, per quanto possibile, ridotti al minimo..

Il medico potrebbe decidere di modificare la dose di valproato o farla passare a un altro medicinale prima di tentare di rimanere incinta.

Se rimane incinta, sarà monitorata molto attentamente sia per la gestione della sua condizione sottostante che per controllare lo sviluppo del feto.

Si rivolga al medico circa l'assunzione di acido folico se tenta di rimanere incinta. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e di aborto spontaneo presente in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associato all'uso di valproato.

Messaggi chiave:

- Non interrompa l'uso del contraccettivo prima di aver parlato con il medico e di aver elaborato insieme un piano per assicurare che l'epilessia/il disturbo bipolare sia sotto controllo e che i rischi per il bambino siano ridotti.
- Si rivolga al medico immediatamente se sa o pensa di poter essere incinta.

GRAVIDANZA NON PIANIFICATA DURANTE IL PROSEGUIMENTO DEL TRATTAMENTO

I bambini nati da madri che hanno assunto valproato sono a grave rischio di difetti alla nascita e problemi dello sviluppo che possono essere gravemente debilitanti. Se sta assumendo valproato e pensa di essere incinta o potrebbe essere incinta, contatti subito il medico. Non interrompa l'assunzione del medicinale se non indicato dal medico.

Si rivolga al medico circa l'assunzione di acido folico. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e di aborto spontaneo presente in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associato all'uso di valproato.

Messaggi chiave:

- Si rivolga al medico immediatamente se sa di essere incinta o pensa di poter essere incinta.
- Non interrompa l'assunzione di valproato se non indicato dal medico.

[La frase seguente deve essere adattata in base ai requisiti nazionali]

Si assicuri di aver letto l'opuscolo per il paziente e di firmare il modulo di Accettazione del rischio che le deve essere fornito e di cui deve discutere con il medico o il farmacista.

[...]

3. Come prendere <Nome di fantasia>

[...]

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>
Segnalando gli effetti indesiderati si può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.