



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 Marzo 2018  
EMA/145600/2018

## Approvate nuove misure per evitare l'esposizione a valproato in gravidanza

I rappresentanti degli Stati membri concordano nuove restrizioni e un programma di prevenzione della gravidanza

Il CMDh<sup>1</sup> ha approvato nuove misure per evitare l'esposizione dei bambini ai medicinali a base di valproato in utero, perché i bambini esposti sono ad alto rischio di malformazioni e problemi di sviluppo.

I medicinali contenenti valproato sono stati approvati a livello nazionale nell'UE per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare e in alcuni paesi per la prevenzione dell'emivrania. Le nuove misure includono il divieto dell'uso durante la gravidanza di tali medicinali per l'emivrania o il disturbo bipolare e il divieto di trattare l'epilessia durante la gravidanza, a meno che non sia disponibile un altro trattamento efficace.

Inoltre, tali medicinali non devono essere utilizzati in nessuna donna o ragazza in grado di avere figli a meno che non siano soddisfatte le condizioni di un nuovo programma di prevenzione della gravidanza. Il programma è progettato per garantire che le pazienti siano pienamente consapevoli dei rischi e della necessità di evitare una gravidanza.

Deve anche essere inserito sulla confezione dei medicinali un avvertimento visivo dei rischi per la gravidanza (sotto forma di testo evidenziato in un box insieme altri possibili elementi come un simbolo di avvertimento) e delle avvertenze devono essere inserite nelle carte paziente allegate alle confezioni e fornite con il medicinale ogni volta che viene dispensato.

Il CMDh ha concordato con il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha effettuato una revisione e ha raccomandato le nuove misure, che nonostante le precedenti raccomandazioni volte a informare meglio i pazienti sui rischi associati a questi medicinali, le donne continuavano a non ricevere sempre le informazioni corrette un modo tempestivo. Le nuove misure approvate da CMDh rafforzano quindi le precedenti restrizioni sull'uso di valproato e i requisiti per informare le donne del rischio.

Le aziende che commercializzano questi medicinali sono inoltre tenute a condurre ulteriori studi sulla natura e l'entità dei rischi e per monitorare l'uso di valproato e gli effetti a lungo termine delle gravidanze coinvolte.

---

<sup>1</sup> Il CMDh è un organismo regolatorio che rappresenta gli stati membri dell'Unione Europea (UE), l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia



Poiché la posizione del CMDh è stata approvata a maggioranza, sarà ora inviata alla Commissione europea, che adotterà una decisione finale giuridicamente vincolante e valida in tutta l'UE.

### Informazioni per pazienti e operatori sanitari

- I medicinali contenenti valproato sono disponibili da molti anni nei paesi dell'UE per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e, in alcuni paesi, dell'emicrania. È noto che se assunto in gravidanza può causare malformazioni nel bambino e disturbi dello sviluppo dopo la nascita.
- Sebbene in precedenza fossero stati presi provvedimenti per informare meglio le donne su questi rischi e scoraggiare l'uso di valproato nelle ragazze e nelle donne a meno che non esistesse un'alternativa, le prove dimostrano che questa informazione non è ancora arrivata ai pazienti.
- I medicinali a base di valproato sono quindi controindicati, ovvero non devono essere utilizzati in ragazze e donne in grado di avere figli, a meno che non venga seguito uno speciale **programma di prevenzione della gravidanza**. Questo include:
  - una *valutazione della possibilità* di ciascuna paziente di rimanere incinta,
  - *test di gravidanza* prima di iniziare e durante il trattamento, come richiesto,
  - *consulenza* sui rischi del trattamento con valproato e necessità di una contraccezione efficace durante tutto il trattamento,
  - una *revisione* del trattamento in corso da parte di uno specialista almeno una volta l'anno,
  - introduzione di un nuovo *modulo di riconoscimento dei rischi* che pazienti e prescrittori dovranno sottoporre a ciascuna revisione annuale per confermare che è stata data e compresa una consulenza appropriata.
- Come prima, il trattamento con valproato non dovrebbe mai essere iniziato a meno che non siano possibili trattamenti alternativi, anche nelle ragazze di età inferiore alla pubertà.
- In **gravidanza**, il valproato è controindicato e deve essere deciso un trattamento alternativo, con un'adeguata consulenza specialistica, per le donne che pianificano una gravidanza; tuttavia, potrebbe esserci un piccolo numero di donne con epilessia per le quali non esiste un adatto trattamento alternativo al valproato e che dovrebbero essere adeguatamente supportate e consigliate.
- Ci saranno modifiche alle **informazioni sul prodotto** (foglietto illustrativo per pazienti e RCP per operatori sanitari) per riflettere queste nuove condizioni di utilizzo e anche per l'imballaggio del medicinale, compreso un **avvertimento visivo** sotto forma di testo racchiuso in un box che può essere accompagnato da altri elementi come un simbolo. Le autorità competenti per i medicinali nei singoli paesi approveranno i dettagli dell'avvertimento visivo adeguati alla loro situazione nazionale.
- Anche i **materiali educazionali** sotto forma di guide per pazienti e medici saranno aggiornati per riflettere la situazione attuale e fornire consigli adatti all'età delle pazienti. Inoltre, sarà presente una **scheda di allerta per la paziente** allegata alla confezione in modo che i farmacisti possano sottoporla alla paziente quando viene dispensato il medicinale.
- È importante che le pazienti parlino di eventuali preoccupazioni relative al loro trattamento con un professionista sanitario appropriato. **Le donne e le ragazze a cui è stato prescritto valproato**

**non devono smettere di assumere il farmaco senza consultare il proprio medico poiché ciò potrebbe causare danni a se stesse o al feto.**

- Gli operatori sanitari riceveranno ulteriori informazioni a livello nazionale a tempo debito, man mano che le raccomandazioni verranno implementate.

Le aziende che commercializzano il valproato devono effettuare **ulteriori studi** per caratterizzare la natura e l'entità dei rischi posti dal valproato e monitorare l'uso continuo del valproato e gli effetti a lungo termine delle gravidanze coinvolte. Ciò includerà sondaggi tra i professionisti sanitari e pazienti per valutare la portata e l'efficacia delle nuove misure e l'uso dei dati dei registri esistenti per caratterizzare ulteriormente le malformazioni, conosciute come sindrome da anticonvulsivanti fetali, nei bambini le cui madri hanno preso il valproato in gravidanza comparando con gli altri farmaci antiepilettici. Sono compresi anche uno studio osservazionale retrospettivo per esaminare qualsiasi associazione tra esposizione al valproato negli uomini e il rischio di malformazioni e disturbi dello sviluppo tra cui l'autismo nella prole, e uno studio osservazionale per valutare e identificare la migliore pratica per interrompere il trattamento con valproato e passare ad un altro medicinale.

Inoltre, tutte le società che commercializzano tali medicinali dovranno disporre di un **piano di gestione dei rischi** che specifichi le misure adottate per garantire che essi siano usati nel modo più sicuro possibile.

#### *Base per le raccomandazioni*

Le misure si basano su una revisione delle prove scientifiche disponibili, compresi studi sull'utilizzazione dei farmaci e prove cliniche e di laboratorio degli effetti del medicinale. Durante la revisione, il PRAC ha anche consultato molto ampiamente con operatori sanitari e pazienti, tra cui donne e bambini che sono stati colpiti dall'uso di valproato durante la gravidanza, attraverso presentazioni scritte, riunioni di esperti, incontri con le parti interessate (inclusi operatori sanitari, organizzazioni di pazienti, pazienti e le loro famiglie) e tramite un'audizione pubblica.

---

## **Maggiori informazioni sul medicinale**

I farmaci a base di valproato sono usati per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare. In alcuni Stati membri dell'UE sono anche autorizzati per prevenire l'emicrania.

Il principio attivo di questi medicinali può essere l'acido valproico, il valproato di magnesio, il valproato di sodio, il valproato semisodico o la valpromide.

I medicinali contenenti valproato sono stati autorizzati tramite procedure nazionali in tutti gli Stati membri dell'UE, in Norvegia e Islanda. Sono commercializzati con diversi marchi tra cui: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine LP, Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro e Valprolek.

## **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione dei medicinali contenenti valproato è stata avviata il 9 marzo 2017 su richiesta dell'ANSM, l'agenzia regolatoria francese dei medicinali, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

Il riesame è stato condotto per la prima volta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al gruppo di coordinamento per il riconoscimento reciproco e le procedure decentrate - umano (CMDh), che ha adottato una posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nonché Islanda, Liechtenstein e Norvegia. È responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, sarà ora inviata alla Commissione europea, che adotterà una decisione vincolante a livello UE.