

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Novembre 2014

Farmaci contenenti valproato: rischio di esiti avversi della 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).

Gentile Dott.ssa/Egregio Dottore,

L'agenzia Europea dei Medicinali e l'AIFA in accordo con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio desiderano fornirle nuove importanti informazioni e rafforzare le avvertenze relative alla sicurezza dei medicinali correlati al valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodio valproato e valpromide), a seguito del completamento di una revisione a livello europeo.

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**

Ulteriori informazioni sui problemi di sicurezza e sulle raccomandazioni

Rischio di esiti anomali della gravidanza

Il valproato è associato a un rischio dose-dipendente di esiti avversi della gravidanza sia quando è assunto da solo che in combinazione con altri farmaci. I dati suggeriscono che il rischio di esiti avversi della gravidanza è maggiore quando

il valproato viene assunto per il trattamento dell'epilessia insieme ad altri farmaci che in caso di assunzione di solo valproato.

- Il rischio di malformazioni congenite è circa del 10%, mentre studi su bambini in età prescolare, esposti al valproato in utero evidenziano che circa il 30%-40% manifesta ritardi dello sviluppo precoce, come problemi nel parlare e/o camminare, capacità intellettive basse, difficoltà del linguaggio e problemi di memoria^{1,2,3,4,5}.
- Il quoziente intellettivo (QI) misurato in uno studio su bambini di 6 anni di età, con storia di esposizione al valproato in utero era in media più basso di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici⁶.
- I dati disponibili evidenziano che i bambini esposti al valproato in utero presentano un rischio maggiore di sviluppare disordini dello spettro autistico (circa 3 volte maggiore) e di autismo nell'infanzia (circa 5 volte maggiore), rispetto alla popolazione generale dello studio.
- Alcuni dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero sono verosimilmente più inclini a sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD)^{7,8,9}.

A causa di questi rischi, il valproato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile non deve essere usato per il trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare se non strettamente necessario, ossia in situazioni in cui gli altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati.

È necessario valutare attentamente i benefici del trattamento con valproato contro i 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.

Se dovesse decidere di prescrivere valproato a una donna in età fertile, questa dovrà adottare un metodo contraccettivo efficace per tutto il trattamento e dovrà essere informata su tutti i rischi a cui potrebbe essere esposto il feto se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con valproato.

Trattamento durante la gravidanza

Se una donna affetta da epilessia o disordine bipolare in trattamento con valproato dovesse pianificare una gravidanza o rimanere incinta, sarà necessario prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Se il trattamento con valproato viene proseguito durante la gravidanza:

- È necessario usare il dosaggio minimo efficace e la dose giornaliera deve essere suddivisa in diverse piccole dosi da assumere durante il giorno. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile ad altre forme di trattamento;

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, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(3): 339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008; 71(23): 1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12): 2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7): 643-7.

⁶ 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; 12(3): 244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16): 1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(2): 308-15.

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

- È necessario avviare un monitoraggio prenatale specialistico al fine di controllare lo sviluppo del feto, compresa la possibilità di difetti del tubo neurale e di altre malformazioni.
- Un supplemento di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, comune a tutte le gravidanze. Tuttavia, l'evidenza disponibile non suggerisce che i folati prevengano difetti congeniti o malformazioni indotti dall'esposizione al valproato.

Le informazioni sul prodotto saranno ora aggiornate alla luce dell'attuale conoscenza delle evidenze disponibili e per rendere le informazioni più chiare possibili.

Si raccomanda di segnalare le gravidanze in corso di terapia con valproato nel registro europeo su farmaci antiepilettici e gravidanza (European international Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy, EURAP).

Materiale educativo sarà reso disponibile ai medici e alle pazienti al fine di informare sui rischi associati al valproato nelle bambine, nelle donne in età fertile e nelle donne gravide.

Richiamo alla segnalazione

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.

Questo farmaco è sottoposto a monitoraggio addizionale.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Punto di contatto dell'azienda

Sanofi SpA, viale Luigi Bodio, 37/B, 20158 – Milano; EG SpA, via Pavia 6, 20136 – Milano; Sandoz SpA, Largo Umberto Boccioni, 1, 21040 - Origgio (Varese); Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Germany (concessionario di vendita Teva Italia, via Messina 38, 20154 – Milano); Zentiva Italia Srl, viale Luigi Bodio, 37/B, 20158 – Milano; Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA, viale Shakespeare, 47, 00144 – Roma.

Allegati

Paragrafi rilevanti delle Informazioni sul prodotto che sono stati aggiornati (Annesso I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).