



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31/05/2018  
EMA/375438/2018

## Approvate nuove misure volte a evitare l'esposizione a valproato durante la gravidanza

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

Il 21 marzo 2018 il CMDh<sup>1</sup> ha approvato nuove misure volte a evitare l'esposizione dei feti a medicinali a base di valproato, a causa dell'elevato rischio di malformazioni e problemi di sviluppo.

I medicinali contenenti valproato sono stati approvati a livello nazionale nell'UE per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare e in alcuni paesi per la prevenzione dell'emicrania. Le nuove misure comprendono il divieto di utilizzare tali medicinali per l'emicrania o il disturbo bipolare durante la gravidanza e il divieto di trattare l'epilessia durante la gravidanza, a meno che non siano disponibili altre terapie efficaci.

Inoltre, questi medicinali non devono essere utilizzati in donne o ragazze in età fertile, salvo che non vengano soddisfatte le condizioni di un nuovo programma di prevenzione della gravidanza. Il programma mira a garantire che le pazienti siano pienamente consapevoli dei rischi e della necessità di evitare una gravidanza.

Inoltre, si deve apporre un'avvertenza visiva riguardo ai rischi in gravidanza (sotto forma di testo inserito in un riquadro con altri possibili elementi come un simbolo di avvertenza) sulla confezione dei medicinali e si devono riportare avvertenze sulle schede per i pazienti allegate alla confezione e fornite insieme al medicinale ogni volta che viene distribuito.

Il CMDh ha convenuto con il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha svolto un riesame e ha raccomandato le nuove misure, che, nonostante le [precedenti raccomandazioni](#) fossero finalizzate a informare meglio le pazienti sui rischi di questi medicinali, le donne interessate non sempre ricevevano le informazioni giuste in modo tempestivo. Le nuove misure approvate dal CMDh rafforzano pertanto le precedenti restrizioni sull'utilizzo di valproato e la necessità di informare le donne sui rischi.

Le ditte che commercializzano questi medicinali sono inoltre tenute a effettuare studi supplementari sulla natura e sull'entità dei rischi e a monitorare l'uso di valproato e gli effetti a lungo termine derivanti dalle gravidanze interessate.

---

<sup>1</sup> Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea (UE), l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.



Poiché è stata approvata con voto di maggioranza, la posizione del CMDh è stata trasmessa alla Commissione europea, che ha emesso una decisione definitiva giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

### Informazioni per i pazienti e gli operatori sanitari

- I medicinali contenenti valproato sono disponibili nei paesi dell'UE da molti anni per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e, in alcuni paesi, dell'emicrania. È noto che, se assunti in gravidanza, possono causare malformazioni al feto e disturbi dello sviluppo dopo la nascita.
- Sebbene in precedenza siano state adottate misure al fine di informare meglio le donne su tali rischi e scoraggiare l'utilizzo di valproato in ragazze e donne, a meno che non vi fosse un'alternativa, le prove dimostrano che queste informazioni non arrivano ancora alle pazienti.
- I medicinali a base di valproato sono dunque ora controindicati, ossia non devono essere utilizzati, in ragazze e donne in età fertile, a meno che non si seguano i termini di un particolare **programma di prevenzione della gravidanza**. Questi comprendono:
  - una *valutazione* della possibilità per ogni paziente di iniziare una gravidanza;
  - *test di gravidanza* prima dell'inizio del trattamento e durante il suo corso, se necessario;
  - *consulenza* sui rischi di un trattamento a base di valproato e sulla necessità di una *contraccezione efficace* durante tutto il trattamento;
  - un *riesame del trattamento in corso* da parte di uno specialista almeno una volta all'anno;
  - l'introduzione di un nuovo *modulo di riconoscimento dei rischi* che le pazienti e i medici prescrittori controlleranno in occasione di ciascuno di questi riesami annuali in modo da confermare che siano stati forniti e compresi i consigli appropriati.
- Come in precedenza, il trattamento a base di valproato non deve mai essere iniziato a meno che i trattamenti alternativi non siano inadeguati, anche nelle ragazze che non hanno ancora raggiunto l'età della pubertà.
- In **gravidanza** valproato è controindicato ed è necessario optare per un trattamento alternativo, insieme a un'adeguata consulenza specialistica, per le donne che pianificano una gravidanza; tuttavia, ci può essere un numero limitato di donne affette da epilessia per le quali non esiste un trattamento adatto alternativo al valproato e che devono essere adeguatamente sostenute e consigliate.
- Per tener conto di queste nuove condizioni, saranno apportate alcune modifiche alle **informazioni sul prodotto** (al foglio illustrativo per i pazienti e al riassunto delle caratteristiche del prodotto per gli operatori sanitari) e alla confezione del medicinale, compresa un'**avvertenza visiva** sotto forma di testo inserito in un riquadro che può essere accompagnata da altri elementi quali un simbolo. Le autorità per i medicinali dei singoli paesi approveranno i dettagli dell'avvertenza visiva in funzione della loro situazione nazionale.
- Anche il **materiale educativo** sotto forma di guide per pazienti e medici verrà aggiornato al fine di riflettere la situazione attuale e fornire consigli adeguati all'età. Inoltre, alla confezione sarà allegata una **scheda di allerta per i pazienti**, in modo che i farmacisti possano esaminarla con il paziente quando distribuiscono il medicinale.

- È importante che i pazienti discutano di eventuali dubbi relativi alla terapia con un operatore sanitario appropriato. **Le donne e le ragazze cui è stato prescritto valproato non devono smettere di assumere il medicinale senza consultare il proprio medico, in quanto ciò potrebbe arrecare danni a loro stesse o al feto.**
- Gli operatori sanitari riceveranno ulteriori informazioni a livello nazionale a tempo debito, una volta attuate le raccomandazioni.

Le ditte che commercializzano valproato devono effettuare **ulteriori studi** in modo da descrivere la natura e l'entità dei rischi posti da valproato e monitorare l'uso continuativo del medicinale e gli effetti a lungo termine derivanti dalle gravidanze interessate. Ciò comprenderà indagini tra gli operatori sanitari e i pazienti per valutare la portata e l'efficacia delle nuove misure e l'uso dei dati provenienti dai registri esistenti per caratterizzare ulteriormente le malformazioni note come sindrome anticonvulsiva fetale nei bambini le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza e per svolgere un confronto rispetto ad altri medicinali antiepilettici. Includerà anche uno studio osservazionale retrospettivo per esaminare qualsiasi associazione tra l'esposizione a 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 individuare le migliori pratiche per interrompere e cambiare il trattamento a base di valproato.

Inoltre, tutte le ditte che commercializzano tali medicinali dovranno disporre di un **piano di gestione del rischio** che specifichi le misure adottate per garantire che un medicinale venga utilizzato nel modo più sicuro possibile.

#### *Base delle raccomandazioni*

Le misure si basano su un riesame delle prove scientifiche disponibili, compresi gli studi sull'utilizzazione dei medicinali e le prove cliniche e di laboratorio degli effetti del medicinale. Nel corso del riesame il PRAC ha inoltre consultato in modo molto ampio gli operatori sanitari e le pazienti, comprese le donne e i figli che sono stati interessati dall'uso di valproato durante la gravidanza, attraverso contributi scritti, riunioni di esperti, riunioni con le parti interessate (compresi gli operatori sanitari, le organizzazioni dei pazienti, i pazienti e le loro famiglie), e tramite un'[audizione pubblica](#).

---

### **Maggiori informazioni sul medicinale**

I medicinali a base di valproato vengono usati per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare. In alcuni Stati membri dell'UE sono anche autorizzati per prevenire cefalee di tipo emicranico.

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

I medicinali a base di valproato sono stati autorizzati mediante procedure nazionali in tutti gli Stati membri dell'UE, in Norvegia e in Islanda e 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 L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro e Valprolek.

## **Maggiori informazioni sulla procedura**

Il riesame dei medicinali contenenti valproato è stato avviato il 9 marzo 2017 su richiesta dell'Agenzia francese di regolamentazione per i medicinali ANSM, ai sensi dell' [articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

Il riesame è stato effettuato innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Ha la responsabilità di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata con voto di maggioranza, è stata trasmessa alla Commissione europea, che ha emesso una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE il 31/05/2018.