



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 novembre 2014
EMA/709243/2014

Il CMDh concorda di rafforzare le avvertenze sull'uso dei medicinali contenenti valproato in donne e ragazze

Le donne devono essere meglio informate dei rischi legati all'uso di valproato durante la gravidanza e della necessità di adottare misure contraccettive

Il CMDh^{*}, un organismo normativo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, ha concordato di rafforzare le avvertenze sull'uso dei medicinali contenenti valproato in donne e ragazze, a causa del rischio di malformazioni e problemi dello sviluppo nei bambini esposti a valproato in utero. Le avvertenze hanno lo scopo di assicurare che le pazienti siano a conoscenza dei rischi e che assumano valproato solo in caso di evidente necessità.

I medici nell'UE sono ora avvertiti di non prescrivere valproato per l'epilessia o per il disturbo bipolare in donne in gravidanza, in donne in età fertile o in ragazze, a meno che gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Le pazienti per le quali valproato è l'unica opzione di trattamento per l'epilessia o il disturbo bipolare devono essere avvisate della necessità di adottare misure contraccettive efficaci e la terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento di queste affezioni e proseguire sotto la sua supervisione.

Le donne e le ragazze a cui è stato prescritto valproato non devono interrompere l'assunzione del medicinale senza consultare il medico, perché ciò potrebbe risultare dannoso per loro o per il nascituro.

Nei Paesi in cui i medicinali contenenti valproato sono autorizzati anche per la prevenzione dell'emicrania, valproato non deve essere usato a tale scopo nelle donne in gravidanza e i medici devono escludere lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento preventivo per l'emicrania. I medici non devono prescrivere valproato per la prevenzione dell'emicrania nelle donne che non adottano misure contraccettive efficaci.

Queste raccomandazioni scaturiscono da un riesame di studi recenti, che evidenziano problemi dello sviluppo in una percentuale fino al 30-40% di bambini in età prescolare esposti a valproato in utero, per esempio ritardo nell'iniziare a parlare e a camminare, problemi di memoria, disturbi della parola e del linguaggio e ridotte capacità intellettive.^{1,2,3,4,5}

Dati precedenti evidenziano inoltre che i bambini esposti a valproato in utero presentano un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico (circa tre volte più elevato rispetto alla popolazione generale) e di autismo infantile (cinque volte più elevato rispetto alla popolazione generale). Vi sono

* Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano



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

Inoltre, i bambini esposti a valproato in utero hanno un rischio di malformazioni congenite (tra cui difetti del tubo neurale e palatoschisi)⁹ di circa l'11%, rispetto a un rischio del 2-3% per i bambini nella popolazione generale.

I medici devono assicurare che le pazienti siano adeguatamente informate dei rischi legati all'assunzione di valproato durante la gravidanza e devono riesaminare periodicamente la necessità di trattamento nelle pazienti in età fertile. I medici devono eseguire inoltre una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti valproato per qualsiasi paziente che inizi o preveda di iniziare una gravidanza e per le ragazze che raggiungono la pubertà.

Il riesame di valproato è stato condotto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), in seguito al quale il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC.

Le raccomandazioni sull'uso di valproato in donne e ragazze saranno attuate dagli Stati membri dell'UE secondo una tempistica concordata.

Informazioni per le pazienti

- **Non interrompere l'assunzione del medicinale contenente valproato senza consultare il medico, perché ciò potrebbe risultare dannoso per la paziente o per il nascituro.**
- I medicinali contenenti valproato possono causare malformazioni e problemi nel primo sviluppo dei bambini, nel caso in cui essi siano esposti a questi medicinali in utero.
- Le pazienti in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace e consultare il medico per qualsiasi chiarimento in merito al contraccettivo più adatto a loro.
- Se la paziente inizia, sospetta o sta pianificando una gravidanza, deve informarne immediatamente il medico che provvederà a riesaminare con urgenza il trattamento.
- In caso di dubbi sul trattamento o sulla contraccezione, la paziente deve rivolgersi al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

In seguito a una valutazione dei dati sui rischi legati all'uso di valproato durante la gravidanza, sono state aggiornate le raccomandazioni per l'impiego di valproato in donne e ragazze:

- per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare in pazienti di sesso femminile in età fertile
 - Prescrivere medicinali contenenti valproato per l'epilessia e il disturbo bipolare solo se altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati.
 - Informare le pazienti che assumono medicinali contenenti valproato in merito alla necessità di adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.
 - Assicurare che il trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare si svolga sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di queste patologie.
 - Prendere in considerazione trattamenti alternativi se la paziente inizia o prevede di iniziare una gravidanza durante il trattamento con valproato. Riesaminare periodicamente la necessità di

trattamento ed eseguire una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici per le pazienti che assumono valproato e per le ragazze che raggiungono la pubertà.

- Informare le pazienti in merito ai rischi legati all'assunzione di valproato in gravidanza.
- Per la prevenzione dell'emicrania (nei Paesi in cui questo impiego è autorizzato)
 - Non prescrivere valproato a pazienti di sesso femminile in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci o che hanno già iniziato una gravidanza: questo uso è ora controindicato.
 - Escludere lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con valproato per l'emicrania in una paziente.
 - Interrompere il trattamento con valproato in caso di gravidanza o se la paziente prevede di iniziare una gravidanza.
 - Assicurare che le pazienti in età fertile siano a conoscenza della necessità di adottare misure contraccettive per tutta la durata del trattamento.
 - Informare le pazienti in merito ai rischi legati all'assunzione di valproato in gravidanza.

Agli operatori sanitari nell'UE sarà inviata una nota informativa importante (*Dear Healthcare Professional Letter*), oltre a materiale didattico inerente a queste raccomandazioni.

Bibliografia.

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 6 years. *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.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

I medicinali contenenti valproato vengono utilizzati per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare. In alcuni Stati membri dell'UE sono autorizzati anche per la prevenzione delle cefalee emicraniche.

I principi attivi sono elencati sulle confezioni come acido vaproico, valproato di sodio, valproato semisodico o valpromide.

I medicinali contenenti valproato sono stati autorizzati mediante procedure nazionali in tutti gli Stati membri dell'UE e in Norvegia e Islanda. Sono immessi in commercio con diverse denominazioni commerciali, tra cui: 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 e Valhel.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti valproato è stata avviata nell'ottobre 2013 su richiesta dell'agenzia per i medicinali del Regno Unito (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, in seguito alla pubblicazione di nuovi dati relativi ai rischi di malformazioni e di problemi dello sviluppo nei bambini esposti a valproato in utero.

Il riesame è stato inizialmente condotto 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 dell'EMA, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Poiché tutti i medicinali contenenti valproato nell'UE sono autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), con la richiesta di adottare una posizione in merito. Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati in tutta l'UE per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali.

La posizione del CMDh è stata concordata all'unanimità e le raccomandazioni sull'uso di valproato in donne e ragazze saranno attuate dagli Stati membri dell'UE secondo la tempistica stabilita.

Per contattare il nostro addetto stampa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu