



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 Febbraio 2018
EMA/67672/2018

Il PRAC raccomanda nuove misure per evitare l'esposizione al valproato durante la gravidanza.

Nuove restrizioni sull'uso; necessità di mettere in atto un programma di prevenzione della gravidanza.

Gli esperti di sicurezza dei medicinali del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomandano nuove misure per evitare l'esposizione in utero ai medicinali contenenti valproato dei bambini. I bambini esposti sono a rischio di malformazioni e di problemi dello sviluppo.

Quali sono le principali misure raccomandate dal PRAC?

- Nei paesi in cui il valproato è autorizzato per il trattamento dell'**emicrania** (in Italia questa indicazione non è autorizzata) e del **disturbo bipolare**:
 - In *gravidanza* – il valproato non deve essere utilizzato.
 - Nelle *pazienti di sesso femminile dal momento in cui sono in grado di avere bambini* – il valproato non deve essere utilizzato salvo che non vengano soddisfatte le condizioni del **programma di prevenzione della gravidanza** (vedi sotto).
- Per l'indicazione **epilessia**:
 - In *gravidanza* – il valproato non deve essere utilizzato. Ciononostante, è noto che per alcune donne con epilessia potrebbe non essere possibile sospendere il valproato e si renda necessario continuare il trattamento in gravidanza (con appropriata valutazione specialistica).
 - Nelle *pazienti di sesso femminile dal momento in cui sono in grado di avere bambini* – il valproato non deve essere utilizzato salvo che non vengano soddisfatte le condizioni del **programma di prevenzione della gravidanza** (vedi sotto).
- Il PRAC ha inoltre raccomandato di includere nel confezionamento esterno dei medicinali contenenti valproato un'**avvertenza visiva** relativa ai rischi in gravidanza. Oltre al testo, questa avvertenza potrebbe includere un simbolo/pittogramma i cui dettagli verranno decisi a livello nazionale.
- Una **carta di promemoria per le pazienti** verrà inoltre apposta sul confezionamento esterno per permettere ai farmacisti di parlarne con le pazienti ogni volta che questi medicinali vengono dispensati.



- Le Aziende che commercializzano il valproato dovranno inoltre fornire materiali educazionali aggiornati sotto forma di guida per gli operatori sanitari e guida per i pazienti.

Quali sono i punti principali del nuovo programma di prevenzione della gravidanza per il valproato?

- **Valutare** per ogni paziente la possibilità di una gravidanza, coinvolgendo le pazienti nella valutazione delle circostanze individuali e in un processo decisionale informato.
- È necessario eseguire un **test di gravidanza** prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento stesso.
- **Informare adeguatamente** le pazienti i rischi del trattamento con valproato.
- Spiegare la necessità di una **contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento**.
- **Rivalutare il trattamento con uno specialista** almeno una volta all'anno.
- Introduzione di un **nuovo modulo di accettazione dei rischi** che i pazienti e i medici che prescrivono devono sottoscrivere ad ogni valutazione per confermare che è stata fornita e compresa una adeguata informazione.

I medicinali contenenti valproato sono stati approvati a livello nazionale in Europa per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e in alcune nazioni per la prevenzione dell'emicrania. È noto che questi medicinali comportino un rischio considerevole di malformazioni e di problemi dello sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero. In una precedente revisione, sono state raccomandate misure che avevano l'obiettivo di informare meglio le donne in relazione a questi rischi in maniera tale da ridurre l'utilizzo di questo medicinale durante la gravidanza e di non utilizzare questo trattamento a meno che altre opzioni non siano efficaci o non possono essere utilizzate a causa degli effetti collaterali. L'attuale revisione è stata effettuata a seguito della preoccupazione che queste misure potessero non essere sufficienti.

Il PRAC ha esaminato le evidenze disponibili e dopo essersi ampiamente consultato con operatori sanitari e pazienti, incluse le donne e i loro figli che hanno risentito dell'uso del valproato in gravidanza, attraverso documentazione scritta, incontri con gli esperti e con tutti gli attori coinvolti, inclusi gli operatori sanitari interessati, le organizzazioni di pazienti, i pazienti e le loro famiglie e attraverso una audizione pubblica. Il PRAC ha preso atto di come le donne non ricevessero ancora una corretta informazione in tempo utile e di quanto fossero necessarie ulteriori misure per aiutarle ad evitare l'utilizzo durante la gravidanza. Inoltre, è risultato chiaro che per alcune donne affette da particolari forme di epilessia sia l'unica forma appropriata di trattamento e sia salvavita.

Il PRAC ha quindi considerato che la modalità con cui questi medicinali vengono utilizzati deve essere modificata. Ha perciò raccomandato di rafforzare le restrizioni al loro uso e di introdurre nuove misure che assicurino una valutazione e una informazione appropriate per le donne interessate.

Il PRAC raccomanda inoltre che le Aziende che commercializzano questi medicinali conducano ulteriori studi per caratterizzare la natura e la rilevanza dei rischi legati al valproato e di monitorare l'utilizzo futuro del valproato e gli effetti a lungo termine sulle gravidanze interessate.

Poichè i medicinali contenenti valproato sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC verranno inviate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate – Medicinali ad uso umano¹ (CMDh) che adotterà una posizione.

Nel frattempo, le donne che abbiano qualunque dubbio devono consultare il proprio medico. Le donne e le ragazze a cui è stato prescritto il valproato non devono smettere di assumere i propri farmaci senza consultare il proprio medico perché questo potrebbe rappresentare un pericolo per se stesse e per il feto.

Ulteriori informazioni sul medicinale.

farmaci a base di valproato sono utilizzati per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare. In alcuni Stati Membri dell'EU essi sono anche autorizzati per la prevenzione dell'emicrania.

Le sostanze attive sono elencate sulle confezioni come acido valproico, valproato di sodio, valproato semisodico o valpromide.

I farmaci a base di valproato sono stati autorizzati con procedura nazionale in tutti gli Stati Membri dell'EU, in Norvegia e Islanda e sono commercializzati sotto vari nomi, inclusi Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, 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 and Valprolek.

Ulteriori informazioni sulla procedura.

La revisione dei medicinali contenenti valproato è iniziata il 9 Marzo 2017 su richiesta dell'Agenzia Regolatoria del farmaco Francese - ANSM, in base all'[Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC](#).

Tale revisione è stata effettuata prima dal Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), il Comitato responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali ad uso umano, che ha fornito una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC verranno inviate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento - Medicinali ad uso umano (CMDh), che adotterà una posizione definitiva. Il CMDh è responsabile di assicurare standard di sicurezza armonizzati per quei medicinali autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE.

¹ Il CMDh è un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri della Comunità Europea, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.