

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Farmaci contenenti Valproato: Nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze.

6 Agosto 2018

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Questa lettera Le viene recapitata in accordo con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per informarLa di **nuove importanti controindicazioni, del rafforzamento delle avvertenze e precauzioni d'impiego e delle misure di prevenzione dell'esposizione al Valproato durante la gravidanza.**

Riassunto degli elementi fondamentali:

- **Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.**
- **I bambini esposti a Valproato in utero hanno un maggiore rischio di presentare gravi disturbi dello sviluppo (fino al 30 - 40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).**
- **Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni:**
 - **Nell'epilessia:**
 - **Valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato;**
 - **Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (di seguito descritto);**
 - **Nel disturbo bipolare:**
 - **Valproato è controindicato in gravidanza;**
 - **Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (di seguito descritto);**
- **Per le donne in età fertile in terapia con Valproato potrebbe rendersi necessaria una rivalutazione clinica del trattamento per stabilire se i requisiti del Programma di prevenzione della gravidanza (di seguito descritto) siano soddisfatti;**

Elementi chiave del "Programma di prevenzione delle gravidanze":

Il medico prescrittore deve assicurare che:

- Sia stata valutata la situazione personale per ogni caso, che la paziente sia stata coinvolta nella discussione, che la paziente sia stata responsabilizzata, che le siano state presentate le diverse opzioni terapeutiche e deve assicurarsi che abbia compreso i rischi e le misure necessarie alla minimizzazione di tali rischi.
- Tutte le pazienti siano state valutate per quanto riguarda la potenzialità di andare incontro ad una gravidanza.

- La paziente abbia compreso e accettato i rischi di malformazioni congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, inclusa la gravità di tali rischi, per i bambini esposti a Valproato in utero.
- La paziente abbia compreso la necessità di sottoporsi ad un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia e nel corso del trattamento, se necessario.
- La paziente abbia ricevuto consulenza sulla contraccezione e che la paziente sia in condizione di rispettare la necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per tutta la durata della terapia con Valproato.
- La paziente abbia compreso la necessità di una rivalutazione clinica regolare (per lo meno annuale) della terapia da parte di uno specialista esperto nel trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare.
- La paziente abbia compreso la necessità di consultare il proprio medico appena decida di pianificare una gravidanza per garantire una tempestiva valutazione e passaggio ad un trattamento alternativo **prima** del concepimento e **prima** dell'interruzione della contraccezione.
- La paziente abbia compreso la necessità di consultare urgentemente il medico di riferimento in caso di gravidanza.
- La paziente abbia ricevuto la "Guida per la paziente".
- La paziente abbia confermato di aver compreso i rischi e le conseguenti necessarie precauzioni associate all'uso di Valproato (sottoscrizione del "Modulo annuale di accettazione del rischio").

Queste disposizioni valgono anche nel caso di donne non sessualmente attive, salvo il caso in cui il prescrittore non abbia ragioni evidenti che indichino che non sussista alcun rischio di gravidanza.

Istruzioni più dettagliate riguardo ai seguenti argomenti vengono fornite nel documento allegato alla presente lettera:

- Uso di valproato nelle bambine,
- Necessità di escludere la gravidanza prima di cominciare Valproato,
- Uso di un metodo contraccettivo efficace,
- Rivalutazione annuale della terapia da parte di uno specialista,
- Impiego del "Modulo annuale di accettazione del rischio" (all'inizio della terapia, al momento della rivalutazione della terapia e comunque almeno annualmente),
- Cosa fare con il trattamento con Valproato al momento della pianificazione della gravidanza e durante la gravidanza,
- Compiti specifici del farmacista ad esempio la consegna della Carta per la paziente,

Gli Stampati dei medicinali contenenti Valproato saranno aggiornati conseguentemente.

Si raccomanda che le donne che dovessero restare incinte mentre assumono valproato vengano arruolate nel registro europeo delle gravidanze esposte a farmaci anti epilettici.

Materiali educazionali

Per supportare gli operatori sanitari e le pazienti nell'evitare l'esposizione a valproato in corso di gravidanza verranno implementati diversi strumenti: Carta per la paziente (all'esterno della confezione), Guida per la paziente, Modulo annuale di accettazione del rischio, Guida per gli operatori sanitari (prescrittori, farmacisti, altri operatori/enti coinvolti nella salute di donne in età fertile che usano valproato). Tali strumenti sono realizzati per informare gli operatori sanitari, le pazienti e chi dovesse assisterle circa i rischi correlati a Valproato e le corrette modalità di impiego.

A ciascuna paziente a cui viene prescritto valproato devono essere fornite una "Guida per la paziente" ed una "Carta per la paziente".

Il "Modulo annuale di accettazione del rischio" dovrà essere impiegato dagli specialisti al momento dell'inizio della terapia e nel corso dell'annuale revisione della terapia con Valproato.

Informazioni sul contesto

Nel 2014 le avvertenze e le restrizioni d'uso di Valproato nelle donne e nelle ragazze sono state rafforzate per minimizzare il rischio di malformazioni e di disturbi dello sviluppo in bambini esposti in utero a Valproato. Il gruppo di esperti sulla sicurezza di EMA, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), ha più recentemente rivalutato l'impatto di queste misure visto il timore che queste non fossero risultate sufficientemente efficaci nell'aumentare la consapevolezza e del ridurre l'uso di Valproato in gravidanza ai soli casi appropriati.

Il PRAC ha ritenuto fondati tali timori ed ha richiesto dunque ulteriori misure.

Rischi di gravidanza con esiti anomali

Valproato è associato in modo dose-dipendente al rischio di gravidanza con esito anomalo, sia se assunto da solo che in combinazione ad altri farmaci. Dati scientifici suggeriscono che quando Valproato è assunto per l'epilessia con altri farmaci, il rischio di gravidanza con esito anomalo è maggiore rispetto a quando assunto da solo.

- Il rischio di malformazioni congenite è approssimativamente del 10%, mentre studi condotti in bambini di età prescolare esposti in utero a Valproato dimostrano sino al 30 - 40% di casi in cui risultano ritardati gli stadi iniziali dello sviluppo come l'iniziare a parlare, l'iniziare a camminare, inoltre tali bambini hanno abilità intellettive basse, scarse competenze linguistiche e problemi di memoria^{1,2,3,4,5}.
- Il quoziente intellettivo (QI) misurato in uno studio in bambini di 6 anni di età con storia di esposizione in utero a valproato è risultato essere inferiore in media di 7-10 punti rispetto a bambini esposti ad altri farmaci antiepilettici⁶.
- I dati disponibili dimostrano che i bambini esposti in utero a valproato hanno un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico (approssimativamente tre volte) e di autismo infantile (approssimativamente 5 volte) rispetto alla popolazione generale di studio⁷.
- Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti a valproato in utero possano essere più soggetti a sviluppare sintomi di deficit di attenzione/disordini da iperattività (ADHD)⁸.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata. La presente Nota Informativa viene pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

ALLEGATO

Informazioni dettagliate sul PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLE GRAVIDANZE

Tali informazioni devono essere lette tenendo conto delle condizioni del Programma di prevenzione delle gravidanze presenti nella lettera di accompagnamento.

Bambine

- Valproato non deve essere prescritto alle bambine e nelle donne in età fertile salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato.
- I prescrittori devono assicurare che le pazienti e/o le persone che se ne prendono cura comprendano la necessità di contattare lo specialista quando la bambina trattata con valproato ha il menarca.
- I prescrittori devono assicurare che le pazienti e/o le persone che si prendono cura delle bambine che hanno già avuto il menarca abbiano informazioni esaustive circa il rischio di malformazioni congenite e di disturbi dello sviluppo neurologico, inclusa la gravità di tali rischi, per i bambini esposti a Valproato in utero.
- Nelle pazienti che hanno già avuto il menarca, lo specialista prescrittore deve rivalutare, con cadenza annuale, la necessità di mantenere la terapia con Valproato e deve valutare opzioni terapeutiche alternative. Nel caso in cui Valproato fosse l'unico trattamento adeguato, sarà necessario discutere metodi efficaci di contraccezione e di tutti gli altri aspetti relativi al programma di prevenzione della gravidanza. È necessario che lo specialista faccia lo sforzo di impostare una terapia alternativa nelle bambine prima che raggiungano la maturità.

Test di gravidanza

La gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con Valproato. Il trattamento con Valproato non deve essere cominciato in donne fertili in assenza di un test di gravidanza con risultato negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, per escludere un uso in gravidanza non voluto.

Contraccezione

Le donne in età fertile a cui viene prescritto Valproato devono usare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzione, per tutta la durata della terapia con Valproato. Alla paziente devono essere fornite informazioni comprensibili circa la prevenzione della gravidanza e deve essere indirizzata ad una consulenza sulla contraccezione nel caso in cui non utilizzi già un metodo contraccettivo efficace. Almeno un metodo contraccettivo efficace deve essere utilizzato (preferibilmente di tipo indipendente dall'utilizzatore, ad esempio un dispositivo intrauterino o un impianto) o due forme contraccettive complementari che includano un metodo di barriera.

Le circostanze individuali di ogni singolo caso, devono essere valutate, nella scelta del metodo contraccettivo, la paziente deve essere coinvolta nella discussione per garantire la sua adesione e compliance al metodo prescelto.

Anche le pazienti con amenorrea dovranno comunque seguire le indicazioni relative ad una efficace contraccezione.

Rivalutazione annuale da parte dello specialista

Lo specialista, perlomeno annualmente, deve rivalutare se valproato costituisce il trattamento più adeguato per la paziente. Lo specialista deve discutere annualmente il contenuto del "Modulo di accettazione del rischio annuale", all'inizio e durante ogni rivalutazione annuale ed assicurarsi che la paziente ne abbia compreso il contenuto.

Pianificazione della gravidanza

Per l'indicazione epilessia: in caso la donna stia pianificando una gravidanza, la terapia con Valproato deve essere rivalutata da uno specialista nella gestione dell'epilessia e considerare opzioni terapeutiche alternative. Ogni sforzo deve essere fatto per sostituire la terapia con la più appropriata prima del concepimento e prima che la terapia anticoncezionale venga terminata. Se la sostituzione del farmaco non è possibile, la donna deve ricevere ulteriore consulenza circa il rischio che valproato rappresenta per il feto a supporto ad una decisione informata riguardo alla pianificazione familiare.

Per l'indicazione disturbo bipolare: in caso la donna stia pianificando una gravidanza, è necessario consultare uno specialista nella gestione del disturbo bipolare, il trattamento con valproato deve essere interrotto e, se necessario, passare ad una terapia alternativa prima del concepimento e prima che il metodo contraccettivo venga interrotto.

In caso di gravidanza

Per l'indicazione disturbo bipolare:

L'uso di Valproato come trattamento del disturbo bipolare è controindicato in gravidanza.

Per l'indicazione epilessia:

L'uso di Valproato come trattamento per l'epilessia è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato.

Se una donna epilettica in trattamento con Valproato rimane incinta, deve IMMEDIATAMENTE consultare lo specialista per rivalutare la terapia con valproato e valutare possibili trattamenti alternativi. Nel corso della gravidanza, le convulsioni tonico-clonico e lo stato epilettico con ipossia materna possono rappresentare un rischio di morte per la madre e per il feto.

Se, nonostante il rischio noto connesso all'uso di Valproato in gravidanza e dopo attente considerazioni circa le possibili alternative terapeutiche, in circostanze eccezionali la donna gravida debba utilizzare valproato per epilessia, si raccomanda di:

- Usare la minima dose efficace e suddividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole frazioni da assumersi nel corso della giornata. L'uso di formulazioni a rilascio prolungato potrebbe essere preferibile, rispetto ad altre formulazioni, per evitare picchi di concentrazioni plasmatiche.

Tutte le pazienti che vanno incontro ad una gravidanza "esposta" a Valproato e i relativi partners devono essere indirizzati ad uno specialista in diagnosi prenatale per valutazione e consulenza relative alla gravidanza esposta.

È inoltre necessario provvedere ad un monitoraggio prenatale specializzato per riconoscere possibili difetti del tubo neurale o altre malformazioni.

Il supplemento di folati prima di intraprendere la gravidanza può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, rischio che può, in ogni modo, manifestarsi in qualunque gravidanza. Tuttavia, le evidenze disponibili non suggeriscono che tale supplemento possa prevenire difetti alla nascita o malformazioni dovute ad esposizione a valproato.

Ruolo del Farmacista:

Il Farmacista deve garantire che:

- La "Carta per la paziente" sia consegnata ad ogni dispensazione di Valproato e che le pazienti ne comprendano il contenuto;
- Il messaggio sulla sicurezza sia rafforzato, incluso il concetto che è necessaria una contraccezione efficace.
- Le pazienti siano informate di non interrompere il trattamento con valproato autonomamente, ma di contattare immediatamente uno specialista in caso di pianificazione o sospetta gravidanza.

¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

² Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.

⁴ Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.

⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.

⁶ Meador KJ, et al. 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 et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–1703.

⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.