

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

Maggio 2016

FARMACI CONTENENTI VALPROATO ▼: RISCHI CONNESSI ALL'ESPOSIZIONE IN 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).

Egredi Dottori, Gentili Dottoresse,

in accordo con l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), le aziende titolari dei medicinali a base di valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, valproato semisodio e valpromide) desiderano ricordarle i rischi connessi all'esposizione in utero al valproato e rinnovare la richiesta di impiegare i materiali educazionali relativi a tali medicinali, al fine di informare adeguatamente le bambine, le adolescenti e le donne in età fertile o i loro rappresentanti legali.

Questi materiali hanno lo scopo di ricordare agli operatori sanitari che **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** e di supportare gli operatori sanitari nella comunicazione del rischio alle pazienti.

Tali Materiali Educazionali (parte integrante del piano di minimizzazione del rischio approvato dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a livello Europeo) sono stati distribuiti per la prima volta nel Gennaio 2015. La distribuzione di un nuovo materiale integrato con una "Carta per il paziente" vuole rappresentare un richiamo alla necessità del loro impiego e *della corretta comunicazione del rapporto beneficio/rischio alle pazienti di sesso femminile o ai loro rappresentanti legali.*

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**

Il VALPROATO è associato a un rischio dose-dipendente di esito anormale di gravidanza che aumenta quando è utilizzato in combinazione con altri trattamenti. La frequenza delle malformazioni congenite in bambini esposti al valproato in monoterapia nella vita intrauterina è di circa il 10% ma aumenta fino al 30% circa quando il valproato è assunto in combinazione con altri antiepilettici. Inoltre, è stato osservato che circa il 30-40% dei bambini esposti in utero al valproato sviluppa un ritardo dello sviluppo psico-motorio dopo la nascita. Infine, l'esposizione al valproato durante la

vita intrauterina aumenta di circa 3 volte il rischio di sviluppare un disturbo dello spettro autistico e di circa 5 volte il rischio di un autismo infantile, nonché sembra aumentare la probabilità di sviluppare un disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD).

Sulla base di questi rischi, il valproato non deve essere utilizzato nella terapia dell'epilessia e del disturbo bipolare in corso di gravidanza e nelle bambine, ragazze e donne in età fertile a meno che non sia strettamente necessario, ovvero in caso di fallimento o mancata tolleranza di altre terapie. In quest'ultimo caso, il rapporto beneficio/rischio va attentamente valutato e la paziente/il tutore legale/chi se ne prende cura deve essere accuratamente informata. Durante la terapia con valproato, le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo.

Si fa presente che le informazioni sul prodotto sono state aggiornate in relazione a queste evidenze e che i materiali educativi sono stati sviluppati allo scopo di fornire una corretta informazione alle pazienti o a chi se ne prende cura e di offrire agli operatori sanitari uno strumento di gestione e minimizzazione dei rischi legati all'utilizzo del valproato in età fertile e in gravidanza.

Troverà di seguito allegati:

- la **Guida per gli operatori sanitari** (questa guida è per lei e per il suo staff);
- una nuova e più aggiornata versione dell'**Opuscolo informativo per le pazienti** (da consegnare alla paziente/rappresentante legale);
- il **Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi** - Trattamento con valproato in pazienti di sesso femminile (sezione A per i prescrittori, sezione B per la paziente/rappresentante legale). Sarà di aiuto per completare la discussione ed è finalizzata a garantire che le informazioni siano tutte fornite e ben comprese da parte della paziente;
- la **Carta per il paziente** (da consegnare alla paziente/rappresentante legale al momento della prescrizione da parte dello specialista e della dispensazione da parte del farmacista)

La presente Nota Informativa e i documenti sopraelencati sono pubblicati anche sul sito dell'AIFA alla pagina: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/19898/>, la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

▼ Ricordiamo che tutti i medicinali contenenti valproato sono sottoposti a
MONITORAGGIO ADDIZIONALE.

Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

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 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.

Punto di contatto per le aziende:

- **Sanofi and Zentiva Italia** – Tel. number : 800 536 389 - email: informazioni.medicoscientifiche@sanofi.com
- **EG SpA** - Fax 02 831037 71 – email: farmacovigilanza@eglab.it
- **Sigma-Tau and Biofutura Pharma** - Tel. 02 8027171 - email: info@biofutura.it
- **Sandoz S.p.A.** - email: farmacovigilanza.sandoz@sandoz.com
- **Ratiopharm GmbH** Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Germania (concessionario per la vendita Teva Italia S.r.l.) - email: safety_PHVItaly@tevaitalia.it

Valproato ▼

Opuscolo Informativo per le Pazienti

**Se sei una ragazza o una donna che assume
un medicinale contenente valproato,
questo opuscolo è per te**

**Contiene informazioni importanti in merito
ai rischio del valproato in gravidanza**

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.**
Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni
sulla sicurezza. Tu puoi contribuire segnalando
qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante
l'assunzione di questo medicinale.

Contenuto

Introduzione

Che rischi si corrono usando il valproato in corso di gravidanza?

Difetti alla nascita

Disturbi dello Sviluppo

Cosa significa questo per me?

Sto iniziando il trattamento con il valproato

Sto prendendo il valproato e non sto pianificando una gravidanza

Sto prendendo il valproato e sto pianificando una gravidanza

Sto prendendo il valproato e sono rimasta in gravidanza

Cose da ricordare quando si prende il valproato

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

“www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili”.

La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Introduzione

Il valproato è un medicinale importante utilizzato per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare.

Questo opuscolo è destinato alle ragazze e alle donne che prendono qualsiasi medicinale contenente valproato.

Contiene informazioni importanti in merito ai rischi di cui devi essere a conoscenza nel caso in cui il tuo medico ti abbia raccomandato il valproato come miglior trattamento per te.

Leggi questo opuscolo insieme al foglietto informativo per il paziente contenuto nella confezione del farmaco.

È importante che tu legga il foglietto, anche se prendi il farmaco da tempo, perché contiene l'informazione più aggiornata sul medicinale.

Potrebbe esserti utile parlare di questo opuscolo con gli amici e la famiglia.

Chiedi al tuo dottore o al farmacista se hai ulteriori domande.

Conserva questo opuscolo.

Potresti aver bisogno di leggere di nuovo

Che rischi si corrono usando il valproato in corso di gravidanza?

I Rischi per il feto.

Il valproato assunto quando sei incinta può danneggiare il tuo bambino.

I rischi sono maggiori con il valproato che con altri medicinali per il trattamento dell'epilessia.

I rischi ci sono con qualsiasi dose di valproato che assumi e più alta è la dose, maggior è il rischio.

I rischi ci sono sia quando il valproato è preso da solo che quando è preso con altri medicinali per il trattamento dell'epilessia.

Come può essere danneggiato il mio bambino?

Assumere il valproato durante la gravidanza può danneggiare il tuo bambino in due modi – può causare difetti alla nascita e problemi di sviluppo e apprendimento.

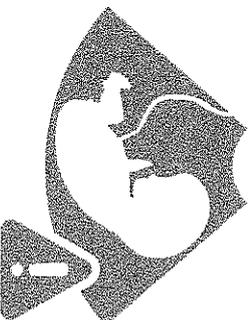
**Le prossime due pagine ti parleranno di
che potrebbe avere il tuo bambino.**

Difetti alla nascita

Prendere il valproato quando si è incinta può causare gravi difetti alla nascita.

Circa 10 bambini ogni 100 nati da donne che assumono il valproato durante la gravidanza hanno difetti alla nascita.

Nelle donne che non soffrono di epilessia, invece, 2-3 bambini ogni 100 avranno difetti alla nascita.



I difetti alla nascita osservati nei bambini nati da donne che hanno preso il valproato durante la gravidanza includono:

- Spina bifida (quando le ossa della colonna vertebrale non si sviluppano in maniera adeguata)
- Malformazioni della faccia e del cranio (inclusa la labiopalatoschisi, cioè quando il labbro superiore o le ossa della faccia sono separati)
- Malformazioni degli arti, del cuore, del rene, dell'apparato urinario e degli organi sessuali



Chiedi al tuo dottore notizie sull'assunzione di acido folico se desideri una gravidanza. L'assunzione di acido folico è di solito raccomandata per tutte coloro che provano ad avere un figlio perché riduce il rischio

Disturbi dello sviluppo

L'assunzione di valproato durante la gravidanza potrebbe condizionare lo sviluppo del bambino al momento della crescita.

Circa 30-40 bambini ogni 100 nati da donne che prendono il valproato durante la gravidanza possono avere problemi dello sviluppo. Gli effetti a lungo termine non sono noti.

Gli effetti sullo sviluppo possono includere:

- Ritardo nell'imparare a camminare e a parlare
- Intelligenza inferiore rispetto agli altri bambini della stessa età
- Deficit di parola e delle capacità di linguaggio
- Problemi di memoria.

I bambini esposti al valproato nel grembo materno hanno un rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico o di sviluppare anche alcune prove che i bambini possono, con più probabilità, avere a rischio di sviluppare i sintomi della sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

Sto per iniziare il trattamento con valproato

Cosa significa per me?

Se sei una donna o una ragazza in età fertile, il tuo dottore dovrebbe trattarti con il valproato solo se nessun altro farmaco risulta efficace o non è tollerato da te. Ciò vale anche nel caso in cui tu fossi troppo giovane per restare incinta e questa scelta terapeutica dovrà essere confermata nuovamente quando sarai in età fertile.

Nel momento in cui inizi il trattamento con valproato, il tuo dottore ti dovrà spiegare tutti i rischi noti e perché pensa che il valproato sia il medicinale giusto per te.

- Se sei troppo giovane per restare incinta, è comunque importante che tu e i tuoi genitori siate a conoscenza dei rischi, così da sapere cosa fare quando sarai abbastanza grande da avere figli.
- Se sei già abbastanza grande per restare incinta, è importante che tu utilizzi sempre un metodo contraccettivo efficace per tutta la durata del trattamento. Ciò è importante per assicurarsi che tu non abbia una gravidanza non pianificata.

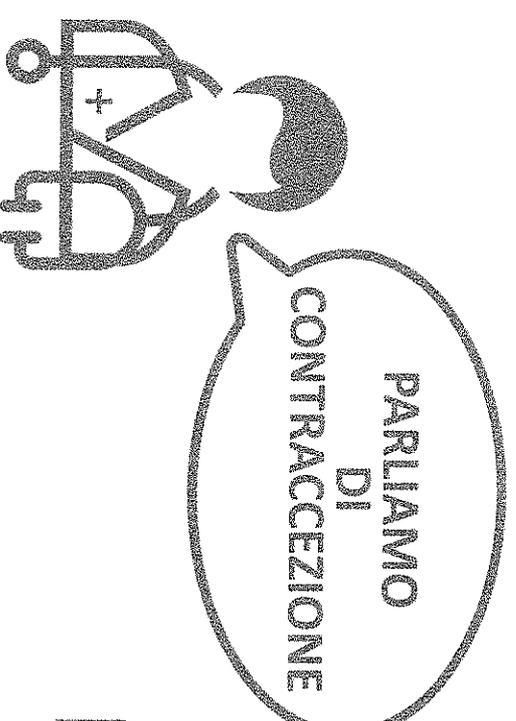
Se decidi di avere figli, parla con il tuo dottore al riguardo il prima possibile e non smettere di prendere il farmaco o di usare la contraccezione fino a quando non avrai discusso di ciò con il dottore. Tu e il tuo dottore dovreste concordare un piano per ridurre i rischi, prima di cercare di rimanere incinta.

Sto prendendo il valproato e non pensando di avere un figlio

Cosa significa per me?

Se stai prendendo valproato e non stai pensando a assicurarti comunque di utilizzare sempre un metodo efficace.

Parla con il dottore o con un consultorio familiare consigli sulla contraccezione.



Rivolgiti immediatamente al medico se pensi di poter essere incinta. È importante che tu non smetta di prendere il farmaco.

Sto prendendo il valproato e sto pianificando una gravidanza

Cosa significa per me?

Se stai pensando di avere un figlio, non smettere di prendere il valproato o di usare la contraccezione fino a quando non avrai parlato con il tuo dottore.

È importante che tu non resti incinta fino a quando tu e il tuo medico non avrete deciso che cosa fare per ridurre i rischi per la tua salute e per quella del tuo bambino.



Il tuo dottore potrebbe aver bisogno di cambiare il medicinale molto prima che tu resti incinta per fare in modo che la tua condizione clinica sia stabile.

Quando resterai incinta, sarai monitorata molto attentamente. Tutto ciò per assicurarsi che la tua condizione clinica sia controllata e per verificare come si sta sviluppando il tuo bambino.

Chiedi al tuo dottore notizie sull'assunzione di acido folico se desideri una gravidanza. L'assunzione di acido folico è di solito raccomandata

Sto prendendo il valproato e sono rimasta incinta

Cosa significa per me?

I figli di madri che prendono il valproato durante la gravidanza sono esposti a rischi maggiori di difetti alla nascita e di disturbi dello sviluppo. Questi possono condizi-nare gravemente la vita del tuo bambino.

Se stai prendendo il valproato e pensi di poter essere incinta o sai di essere incinta, contatta il tuo dottore immediatamente in modo da parlare delle possibili opzioni terapeutiche.



! Smetti di prendere il valproato solamente se lo dice Non smettere di prendere il valproato senza aver dottore perché la tua epilessia o il tuo disturbo bi peggiorare.

Chiedi al tuo dottore notizie sull'assunzione di acid una gravidanza. L'assunzione di acido folico è di sc

Cose da ricordare quando si prende il valproato

- ✓ Il valproato è un farmaco efficace usato per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare.
- ✓ Il valproato può gravemente nuocere al feto se preso in corso di gravidanza e non dovrebbe essere preso dalle donne o dalle ragazze a meno che nessun altro medicinale sia efficace o tollerato.
- ✓ Quando prendi il valproato usa sempre una valida contraccezione così da non avere gravidanze non pianificate.
- ✓ Parla con il tuo dottore se stai pensando di avere un figlio e non smettere di usare la contraccezione fino a quando non l'hai fatto.
- ✓ Parla immediatamente con il tuo dottore se pensi di essere incinta o sai di essere incinta.
- ✓ Non smettere mai di prendere il valproato senza che il medico ti abbia detto di farlo perché la tua condizione clinica potrebbe peggiorare.



Grazie per aver letto questo opuscolo.
Conservalo attentamente perché potresti aver bisogno di leggerlo nuovamente.

▼ **VALPROATO:** **GUIDA PER GLI OPERATORI SANITARI**

Questa guida viene fornita nel contesto delle misure di minimizzazione del rischio sviluppate per il valproato, per informare i medici prescrittori e i farmacisti dei rischi associati all'uso di valproato nelle donne in età fertile e in gravidanza.

La guida fornisce informazioni aggiornate sul rischio di disordini dello sviluppo neurologico nei figli di donne che hanno assunto valproato in gravidanza in aggiunta ai rischi noti di malformazioni congenite nei bambini esposti.

Questa guida deve essere usata insieme all'Opuscolo informativo per i pazienti, al Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi e al Promemoria per le pazienti. Il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi deve essere firmato dal medico specialista e dalla sua paziente.

Per ulteriori informazioni sul valproato, legga completamente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto prima di prescrivere il valproato.

CHE COSA DEVE SAPERE SUI RISCHI DELL'USO DI ACIDO VALPROICO NELLE PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

VALPROATO contiene acido valproico, un principio attivo con effetti teratogeni noti, che può causare malformazioni congenite. I dati disponibili hanno anche evidenziato che l'esposizione al valproato in utero può essere associata ad un aumento del rischio di disordini dello sviluppo. Questi rischi sono descritti brevemente qui sotto.

1. MALFORMAZIONI CONGENITE

I dati derivanti da una metanalisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno evidenziato come il 10,73% dei figli di madri epilettiche esposte ad una monoterapia con valproato durante la gravidanza sia affetto da malformazioni congenite (IC 95%: 8,16 -13,29), il che corrisponde ad un rischio aumentato di malformazioni maggiori rispetto alla popolazione generale pari al 2-3% circa.¹ I dati disponibili mostrano che il rischio è dose dipendente. Il rischio è massimo ai dosaggi più elevati (superiori a 1 g al giorno). Sulla base dei dati disponibili non è possibile stabilire una soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. I tipi più comuni di malformazione includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale,

labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti degli arti (inclusa aplasia bilaterale del radio) e molteplici anomalie in diversi sistemi corporei.

2. DISORDINI DELLO SVILUPPO

L'esposizione al valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra essere dose dipendente ma, sulla base dei dati disponibili, non è possibile stabilire una soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. L'esatto periodo gestazionale a rischio di questi difetti non è certo e la possibilità di un rischio durante tutta la gravidanza non può essere esclusa.

Studi^{2,5} condotti su bambini in età prescolare esposti in utero al valproato hanno evidenziato che il 30-40% di essi manifesta ritardi dello sviluppo precoce, come ritardo nel parlare e nel camminare, minori capacità intellettive, disturbi del linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria.

Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni di età), con storia di esposizione al valproato in utero, in media era più basso di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici⁹. Anche se il ruolo dei fattori di confondimento non può essere escluso, nei bambini esposti al valproato esiste l'evidenza che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sui risultati a lungo termine. I dati disponibili evidenziano che i bambini esposti al valproato in utero hanno un rischio aumentato di disordini dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione generale dello studio⁷.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero possano avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/ipervattività (ADHD)⁸.

Tattamento delle pazienti di sesso femminile con valproato

A. PRIMA PRESCRIZIONE A PAZIENTE IN ETÀ PREPUBERALE

Dopo la valutazione medica, lo specialista che sta pensando di prescrivere valproato alla paziente dovrà:

- Discutere i seguenti argomenti con la sua paziente e con i familiari interessati/rappresentante legale/chi si prende cura della sua pa
 - Rischi per la gravidanza associati alla condizione sottostante
 - Rischi correlati al trattamento, inclusi i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza;
 - Necessità di un metodo contraccettivo efficace per evitare i rischi non previsti;
 - Necessità di rivalutazioni regolari del trattamento.
- Valutare il momento migliore per consigli sui metodi contraccettivi della paziente ad uno specialista, se necessario.
- Assicurarsi che la paziente/i familiari/il rappresentante legale/chi cura abbiano compreso le potenziali conseguenze in caso di gravidanza e abbiano un livello di comprensione adeguato dei rischi.
- Sono stati sviluppati tre documenti per aiutarla:
 - Un opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1) che riassume le informazioni di sicurezza in relazione alla teratogenicità e chiave per la gestione del trattamento.
 - Lo legge, potrà aiutarla a offrire informazioni appropriate alla sua paziente
 - Ne consegnerà una copia alla paziente
 - Un modulo di accettazione delle informazioni sui rischi (vedi Allegato 2) che deve essere firmato dalla paziente e/o dal suo rappresentante legale
 - Una carta per il paziente che riassume le informazioni sui rischi (vedi Allegato 3) che deve essere consegnata alla paziente
- Nella cartella clinica della paziente dovrà conservare
 - una copia del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi

- Programmi di rivalutare la necessità del trattamento quando la paziente entrerà in pubertà.

B. DONNE IN ETÀ FERTILE CHE NON STANNO PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

Dopo la valutazione medica, lo specialista che sta prendendo in considerazione la prescrizione di valproato alla paziente dovrà:

- Confermare che il trattamento con valproato è appropriato per la sua paziente (ossia tutti gli altri trattamenti tentati hanno dato esito negativo).
 - Discutere quanto segue con la sua paziente/rappresentante legale:
 - Rischi per la gravidanza associati alla condizione sottostante;
 - Rischi correlati al trattamento, inclusi i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza;
 - Necessità di un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza non prevista;
 - Necessità di rivalutazioni regolari del trattamento.
 - Valutare l'importanza di una consulenza pre-concepimento.
 - Assicurarsi che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia compreso i potenziali rischi per il bambino in caso di assunzione di valproato in gravidanza, ne sia adeguatamente consapevole e che accetti di aderire alle condizioni che si rendono necessarie in gravidanza.
- A tal fine è stata redatta la seguente documentazione di supporto:
- Un opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1) che riassume le informazioni di sicurezza in relazione alla teratogenicità ed evidenzia i punti chiave per la gestione del trattamento

- Dovrà consegnarne una copia alla paziente/rappresentante
- Una carta per il paziente che riassume le informazioni sui rischi e consegnare una copia alla paziente

- Nella cartella clinica della paziente dovrà conservare

- una copia del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi firmato dalla paziente

- Istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sul fatto che dovrà essere avvertita se si accorgesse di essere incinta o pensasse di poterlo essere in caso di eventi avversi associati al trattamento.

C. DONNA IN ETÀ FERTILE CHE STA PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

- Ricordi alle sue pazienti i rischi teratogeni e di disordini dello sviluppo correlati al trattamento, che possono essere gravemente invalidanti in caso di un mancato trattamento dell'epilessia o del disordine correlato.
- Rivaluti il rapporto beneficio/rischio della terapia con valproato, sia l'indicazione:
 - Valuti l'opportunità di interrompere il trattamento o di passare ad altre forme di trattamento, se possibile.
 - Se a seguito di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici di proseguire il trattamento con valproato, dovrà raccomandare alla paziente/chi se ne prende cura di dividere la dose giornaliera in piccole dosi da assumere durante il giorno, al dosaggio minimo possibile. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere una buona alternativa.
 - Sia la monoterapia che la politerapia con valproato sono associate ad un rischio aumentato di malformazioni congenite. I dati disponibili suggeriscono che le malformazioni congenite che includono il valproato sono associate ad un rischio aumentato di malformazioni congenite. I dati disponibili suggeriscono che le malformazioni congenite che includono il valproato sono associate ad un rischio aumentato di malformazioni congenite.

- Valuti la possibilità di consigliare alla sua paziente una consulenza pre-concepimento.
- Si assicuri che la sua paziente/rappresentante legale abbia compreso i potenziali rischi per la gravidanza e che ne sia adeguatamente consapevole
 - Dovrà consegnare alla paziente/rappresentante legale un opuscolo informativo per la paziente (Allegato 1) che riassume i rischi:
 - Ne segni una copia alla paziente/rappresentante legale
 - Un modulo di accettazione delle informazioni sui rischi (Allegato 2)
 - Dovrà essere firmato da lei e dalla paziente/rappresentante legale
 - Dovrà consegnarne una copia alla paziente/rappresentante legale
 - Una carta per il paziente che riassume le informazioni sui rischi (Vedi Allegato 3):
 - Ne segni una copia alla paziente
- Nella cartella clinica della paziente dovrà conservare
 - una copia del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi firmato dalla paziente/rappresentante legale.
- Istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sul fatto che dovrà contattare immediatamente il suo medico di base se dovesse essere o pensare di essere incinta, al fine di iniziare un adeguato monitoraggio della gravidanza, incluso un monitoraggio prenatale per determinare la possibile comparsa di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni.
- 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).

D. DONNA CON GRAVIDANZA NON PIANIFICATA

- Programmi urgentemente un incontro con la paziente/chi se ne prende cura per

- Dovrà raccomandare alla sua paziente/chi se ne prende cura con l'assunzione del trattamento fino alla visita, a meno che procedere diversamente sulla base della valutazione della si
 - Se a seguito di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici di proseguire il trattamento con valproato, dovrà raccorre se ne prende cura di dividere la dose giornaliera in diverse assunzioni durante il giorno, al dosaggio minimo efficace. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere ad altre forme di trattamento.
 - Sia la monoterapia che la politerapia con valproato sono di malformazioni congenite. I dati disponibili suggeriscono che gli esiti anomali della gravidanza rispetto alla monoterapia del tubo neurale, ma l'evidenza non suggerisce che i difetti congeniti associati all'esposizione al valproato. Si assicuri che la sua paziente/rappresentante legale:
 - abbia realmente compreso i rischi correlati alla gravidanza
 - abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente
 - abbia ricevuto la carta per il paziente che riassume i rischi (Vedi Allegato 3)
 - Verifichi che la sua paziente/rappresentante legale:
 - abbia ricevuto e firmato il modulo di accettazione sui rischi della paziente (Allegato 2)
 - una copia firmata del modulo di accettazione o sui rischi venga conservata nella cartella clinica
- Dovrà essere avviato un monitoraggio prenatale specializzato la possibile comparsa di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni.
- Si raccomanda di iscrivere le gravidanze in cui le donne assumono nei registri dei farmaci antiepilettici e gravidanza

E. DISPENSAZIONE DI MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO A PAZIENTE IN ETÀ PREPUBERALE E ALLE RAGAZZE E ALLE DONNE IN ETÀ FERTILE (PER IL FARMACISTA).

- la Guida per gli Operatori Sanitari le fornisce informazioni aggiornate sul rischio di malformazioni congenite e di disordini dello sviluppo neurologico nei figli di donne che hanno assunto valproato in gravidanza in aggiunta ai rischi noti di malformazioni congenite nei bambini esposti
- la terapia con valproato deve essere iniziata e monitorata da uno specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'epilessia a cui anche lei può far riferimento per qualunque evenienza
- si accerti che la paziente o chi se ne prende cura sia stata adeguatamente informata sui rischi legati all'utilizzo di questo farmaco in gravidanza
- consegni il Promemoria per le pazienti ogni volta che dispensa un prodotto medicinale contenente valproato ad una ragazza o una donna in età fertile o in gravidanza, a meno che la paziente non le confermi di averne già uno
- se lei è un farmacista ospedaliero, si assicuri che nella sua struttura di riferimento sia disponibile il materiale educativo e che le pazienti vengano adeguatamente informate

▼ Ricordiamo che tutti i medicinali contenenti valproato sono sottoposti a **MONITORAGGIO ADDIZIONALE**. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

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 associata

RIASSUNTO

A. PRIMA PRESCRIZIONE A PAZIENTE IN ETÀ PREP

1. Spieghi i potenziali rischi che la malattia stessa comporta per associati all'uso del sodio valproato in gravidanza
2. Valuti la necessità di trattare la sua paziente con sodio valproato
3. Informi la sua paziente sulla necessità di adottare un metodo efficace non appena necessario
4. Si assicuri che la sua paziente o il suo rappresentante legale è l'opuscolo informativo per la paziente e abbia firmato il modulo delle informazioni sui rischi
5. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione di cui è stato allegato il presente foglio informativo sia conservata nella cartella clinica della paziente
6. Ove applicabile, istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura di contattarla immediatamente se dovesse essere o pensare di essere

B. DONNE IN ETÀ FERTILE CHE NON STANNO PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

1. Spieghi i potenziali rischi per il feto derivanti dal trattamento e dalla malattia non trattata
2. Valuti la necessità di trattare la sua paziente con sodio valproato
3. Informi la sua paziente sulla necessità di adottare un metodo

5. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente
6. Istruisca la sua paziente o chi se ne prende cura sulla necessità di contattarla immediatamente se dovesse essere o pensare di essere gravida.

C. DONNA IN ETÀ FERTILE CHE STA PIANIFICANDO UNA GRAVIDANZA

1. Spieghi i potenziali rischi della malattia stessa per il feto, indipendentemente dai rischi del valproato.
2. Rivaluti i benefici/rischi della terapia per la paziente
3. Adegui il trattamento attuale
4. Istruisca la sua paziente sulla necessità di contattarla se dovesse essere o pensare di essere gravida.
5. Si assicuri che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia ricevuto l'opuscolo informativo per la paziente e abbia firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi
6. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente

D. DONNA CON GRAVIDANZA NON PROGRAMMATA

1. Informi la sua paziente/chi se ne prende cura che dovrà proseguire il trattamento fino alla visita

4. Si assicuri che la paziente o il suo rappresentante legale abbia i rischi correlati al valproato in caso di gravidanza

5. Verifichi che la sua paziente o il suo rappresentante legale abbia informato per la paziente e abbia firmato il modulo di accettazione delle informazioni sui rischi

6. Verifichi che una copia firmata del modulo di accettazione delle informazioni sui rischi venga conservata nella cartella clinica della paziente.

E. DISPENSAZIONE A PAZIENTE A PAZIENTE IN ETÀ E ALLE RAGAZZE E ALLE DONNE IN ETÀ FERTILE (PER IL FARMACISTA).

1. Si accerti che la paziente o chi se ne prende cura sia stata adeguatamente informata sui rischi legati all'utilizzo di questo farmaco in gravidanza

2. Consegna il Promemoria per le pazienti ogni volta che dispensa medicinale contenente valproato ad una ragazza o una donna o in gravidanza, a meno che la paziente non le confermi di averlo ricevuto

3. Se lei è un farmacista ospedaliero, si assicuri che nella sua struttura sia disponibile il materiale educativo e che le pazienti vengano adeguatamente informate

Riferimenti bibliografici

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
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 Mar;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 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
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

Allegati

1. Opuscolo informativo per la paziente
2. Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi
3. Carta per il paziente

Cosa devi fare

- Parla con il tuo dottore se stai pensando di avere un figlio e non smettere di usare la contraccezione fino a quando non l'avrai fatto.
- Parla immediatamente con il tuo dottore se pensi di essere incinta o sai di essere incinta.
- Non smettere mai di prendere il valproato senza che il medico ti abbia detto di farlo perché la tua condizione potrebbe peggiorare.

1 Conserva con cura questa carta così saprai sempre cosa fare.

Aspetti importanti - Valproato a Gravidenza

COGNOME

DATA

- Il valproato è un farmaco efficace usato per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare.
- Il valproato può gravemente nuocere ad un bambino non ancora nato se preso in corso di gravidanza e non dovrebbe essere preso dalle donne o dalle ragazze a meno che nessun altro medicinale sia efficace o tollerato.
- Mentre prendi il valproato usa sempre un metodo valido di contraccezione così da non avere gravidanze non pianificate.

*Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Tu puoi contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Consulta il sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/contatti/modalita/C3%AD-di-segnalazione-della-sopra-avverse-ai-medicinali> per capire come fare a segnalare gli effetti collaterali.

Modulo di accettazione delle informazioni sui rischi Trattamento con valproato in pazienti di sesso femminile

Allegato 2

A. Checklist per il prescrittore

Nome della paziente/del rappresentante legale _____

Confermo che la paziente indicata qui sopra non risponde adeguatamente o non tollera altri trattamenti o altre terapie mediche e necessita del trattamento con valproato.

Ho discusso con la paziente/con il rappresentante legale indicati qui sopra:

I rischi generali di un 10% circa di possibilità di difetti congeniti e di una possibilità fino al 30-40% di una vasta gamma di problemi precoci dello sviluppo che possono portare a significative difficoltà dell'apprendimento nei bambini esposti al trattamento con valproato durante la gravidanza.

Il rischio individuale può essere minimizzato, usando la dose efficace più bassa possibile.

La necessità di adottare un metodo contraccettivo (se in età fertile).

La necessità di una regolare rivalutazione della necessità del trattamento.

La necessità di un controllo urgente se la paziente sta pianificando una gravidanza.

Ho consegnato alla paziente/al rappresentante legale una copia dell'opuscolo informativo per la paziente.

Nome del prescrittore _____

Firma _____ Data _____

B. Checklist per la paziente/chi la assiste

Io sottoscritta comprendo

Perché il trattamento con valproato, piuttosto che un trattamento diverso, è considerato necessario per la sottoscritta/per la persona di cui ho la tutela.

I rischi di un 10% circa di possibilità di difetti alla nascita e una possibilità fino al 30-40% di una vasta gamma di problemi precoci dello sviluppo che possono portare a significative difficoltà dell'apprendimento nei bambini esposti al trattamento con valproato durante la gravidanza.

Che è stato consigliato di adottare un metodo contraccettivo se non si sta pianificando una gravidanza.

Che il trattamento dovrà essere rivalutato regolarmente.

Che in caso di pianificazione di una gravidanza è necessario richiedere un controllo urgente PRIMA di tentare il concepimento.

Nome della paziente/del rappresentante legale _____

Firma _____ Data _____

